

CONTRIBUTION A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 6 JUIN 1973

PAR

Daniel SAVARY

Président du Jury : Melle le Professeur J. ORFILA
Juges : Mr le Professeur J. P. MIZON
: Mr le Professeur J. QUICHAUD
: Mr le Professeur P. DANIEL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545910_0012

CONTRIBUTION A L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DU PSEUDOMONAS AERUGINOSA

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 6 JUIN 1973

PAR

Daniel SAVARY

Président du Jury : Melle le Professeur J. ORFILA
Juges : Mr le Professeur J. P. MIZON
: Mr le Professeur J. QUICHAUD
: Mr le Professeur P. DANIEL

A MA FEMME

A MON FILS

A TOUS CEUX QUE ME SONT CHERS.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Mademoiselle le Professeur Jeanne ORFILA

Professeur titulaire de Bactériologie

Biologiste des Hôpitaux, chef de Service

Officier des Palmes Académiques.

Durant mes études, j'ai toujours trouvé
auprès de vous un accueil chaleureux.

Vous m'avez initié à la Microbiologie, puis
vous avez été l'instigateur de ce travail, que vous
avez guidé avec patience et compréhension.

Qu'il me soit permis par cet ouvrage de vous
témoigner ma reconnaissance.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur J. P. MIZON
Professeur à titre personnel de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques.

Vos qualités d'enseignant et de médecin
sont unanimement reconnues ; je me rejouis de vous
voir siéger parmi mes juges.

Monsieur le Professeur J. QUICHAUD
Professeur titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

Jeune stagiaire, vous avez bien voulu m'ac-
cueillir dans votre service ; je vous exprime ici
toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur P. DANIEL
Maître de Conférences Agrégé de Bactériologie- Virologie
Biologiste des Hôpitaux.

Très touché par votre accueil, je vous remer-
cie vivement de l'honneur que vous me faites en jugeant
ce travail.

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa a été isolé par GESSARD en 1882, mais il n'est resté bien longtemps qu'une curiosité de laboratoire, tout au plus le responsable du pus bleu. Mais depuis une vingtaine d'années ce germe a trouvé progressivement une place des plus importantes dans la pathologie infectieuse, il est devenu le responsable par excellence de la surinfection hospitalière.

L'infection hospitalière à bacille pyocyanique a fait l'objet ces dernières années, de nombreux travaux, tant elle devient préoccupante dans tous les grands centres hospitaliers, et tant son pronostic est grave, au mieux retardant la cicatrisation d'une plaie, au pire emportant le malade dans un collapsus septique.

La lutte contre l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* est loin d'être facile et elle est très onéreuse, c'est pourquoi tous les auteurs actuellement mettent l'accent sur la nécessité d'une prophylaxie. Mais cette prophylaxie ne peut se concevoir sans une connaissance aussi complète que possible de l'épidémiologie du germe.

La sérotypie est un des premiers marqueurs du germe dans les recherches épidémiologiques. Nous l'utilisons depuis septembre 1971 de façon systématique au laboratoire de Microbiologie du C. H. U. d'Amiens. Ce travail représente les premiers résultats de la sérotypie de 456 souches de *Pseudomonas aeruginosa* pendant une période de seize mois.

LE GERME

C'est à GESSARD que revient le mérite d'avoir isolé en 1882, à partir d'un pansement coloré en bleu, une bactérie mobile, élaborant ce pigment bleu que FORDOS avait extrait dès 1860 et nommé "Pyocyanine". On attribue à MIGULA la terminologie actuelle de "*Pseudomonas aeruginosa*", à cause de la teinte d'airain, d'aspect métallique, caractéristique de ses colonies.

Le "*Pseudomonas aeruginosa*", ou bacille pyocyanique, est l'espèce type du germe pseudomonas, appartenant à la tribu des Pseudomonadaceae, de même que les genres *Whitmorella*, et *Erwinia*, très rarement pathogènes pour l'homme (classification de PREVOT).

Contrairement à de nombreuses espèces de *Pseudomonas*, le bacille pyocyanique semble rarement retrouvé dans la nature. Ce serait plutôt un commensal habituel de l'homme et des animaux, au niveau des téguments sains ou des muqueuses.

I - MORPHOLOGIE

Pseudomonas aeruginosa est un fin batonnet rectiligne, parfois légèrement incurvé, aux extrémités arrondies, d'environ 0,5 μ de large, mais de longueur variable de 1 à 3 μ (certains formes filamenteuses pouvant s'observer dans les cultures âgées), isolé ou groupé en petits amas. IL ne forme jamais de spores. Il faut noter surtout

- sa mobilité, remarquable, grâce à un cil polaire en général unique (ciliature polaire monotriche), facilement colorable par la méthode de RHODES.

Des aspects amphitriches peuvent être observés dans des cultures jeunes et correspondraient à des formes de prédivision.

- la présence possible dans les cultures d'une substance muqueuse péribacillaire ("slime" des Anglo Saxons) qui réalise un aspect de pseudo capsule et forme des colonies muqueuses.

Cette substance tend à diminuer la mobilité du germe et peut gêner la coloration des flagelles.

PINGHIU V. LIU. (125), (126), (127) a montré que cette substance muqueuse s'apparente dans une certaine mesure à la capsule polysaccharidique du pneumocoque. Elle agit dans la pathogénie de l'infection, en inhibant la phagocytose du germe par les polynucléaires. En favorisant la diffusion septique, elle exalte la virulence de *Pseudomonas aeruginosa*. De plus, ce "slime" est un antigène spécifique de type, induisant la formation d'anti-corps agglutinants et d'anticorps protecteurs.

Cependant, cette couche visqueuse diffère de la capsule du Pneumocoque : elle n'est pas fermement liée à la surface de la cellule et tend à diffuser dans le milieu environnant.

- *Pseudomonas aeruginosa* ne prend pas la coloration de Gram, par contre, il prend facilement les couleurs d'aniline, réalisant alors volontiers des aspects bipolaires, tigrés ou barrés.

Mais ce sont surtout ses caractères cultureux et métaboliques qui vont permettre de caractériser le germe.

II - CARACTERES CULTURAUX.

- *Pseudomonas aeruginosa* est avant tout un germe très peu exigeant : il se développe facilement sur les milieux nutritifs habituels et les milieux synthétiques simples lui fournissent une source de carbone ou d'azote.

- La température optimum de culture se situe entre 30° et 37° C mais il existe une grande tolérance thermique puisqu'il peut cultiver entre 5° et 42° C. Cette possibilité est d'ailleurs utilisée pour le diagnostic différentiel avec *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida* qui ne poussent pas à 42°C.

- Le pH optimum est de 7,2 avec une tolérance de pH6 à pH8.

- La culture en bouillon nutritif réalise en 24 heures un trouble homogène abondant, et une fine pellicule grisâtre en surface, adhérent au tube, qui, par la suite, s'épaissit, se fragmente et sédimente.

Il faut noter deux caractères remarquables.

- . la coloration bleu-vert fluorescente, apparaissant en surface, ou parfois seulement révélée par agitation du tube.

- . l'odeur particulière, que l'on compare classiquement aux fleurs de seringue ou d'accacia, et due à la production de triméthylamine.

- Sur gelose nutritive, l'aspect des cultures est tout aussi caractéristique.

A l'isolement, trois types de colonies peuvent être observées :

- . les colonies muqueuses, coulantes, de type M et les colonies lisses, brillantes, de type S (Smooth) sont assez rares, et proviendraient surtout de lésions suppurées.

- . l'aspect le plus fréquent est réalisé par des colonies de type intermédiaire SR = colonies de 3-4 mm, surelevées, opaques, nacrées au centre, avec un bord plus plat, régulier ou frangé. La juxtaposition à de toutes petites colonies de 0,5 à 1 mm est

à 1 mm est très fréquente.

Très rapidement, ces colonies prennent un aspect de type R. (Rough), larges, plates, ternes, à bords irréguliers et à surface martelée. Leur reflet métallique, irisé, traduisant l'apparition de zones de lyse, est très caractéristique.

Ici, aussi, une pigmentation bleu-vert apparaît dans la culture autour des colonies dès la vingt quatrième heure, puis diffuse dans la gélose.

III - LES PIGMENTS

FORDOS, le premier, en 1860, parvint à extraire le pigment du pus bleu et il réussit même à la cristalliser. Il l'appela "Pyocyanine" (du grec "Puon" = pus et "Kuanos" = bleu).

En 1879, GESSARD, qui avait isolé et décrit le "bacillus Pyocyaneus" reprenait l'étude la pyocyanine et décrivait quatre types principaux de pigments :

- Le pigment bleu ou pyocyanine, dérivé de la phenazine, soluble dans l'eau et le chloroforme.

. L'extraction chloroformique revêt une certaine importance diagnostique puisqu'elle permet de le mettre en évidence dans des milieux où il est masqué par la pyoverdine

. En solution aqueuse, il se comporte comme un indicateur de pH (rouge à pH3, incolore à pH7 et bleu violet à pH11) et comme un indicateur d'oxydo-réduction de rH (par oxydation il donne naissance à un pigment jaune = Pyoxanthose, et en milieu réducteur, à un leuco dérivé).

- Le pigment fluorescent ou Pyoverdine, soluble dans l'eau, l'acide acétique, mais pas dans le chloroforme. C'est aussi un indicateur de pH (incolore et non fluorescent en milieu acide, jaune-vert fluorescent en milieu neutre, jaune-brun fluorescent en milieu alcalin), et de rH : il se transforme par oxydation en un pigment brun-rouge, : la pyorubine.

- Le pigment rose-rouge, dit erythrogène,

- Le pigment brun-noir, dit mélanogène,

sont produits par de rares souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont insolubles dans l'eau et le chloroforme, et sont insensibles aux variations de pH.

Ces pigments ont un double intérêt : identification de l'espèce *Pseudomonas aeruginosa* et mécanismes enzymatiques particuliers.

. Seul le pigment bleu est caractéristique du *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, le pigment vert fluorescent peut être synthétisé par d'autres espèces, habituellement considérées comme non pathogènes pour l'homme, comme *Pseudomonas fluorescens* ou *Pseudomonas putida*.

GESSARD distinguait quatre races de Pyocyanique :

- la race A, élaborant la Pyocyanine et la pyoverdine,
- la race F, n'élaborant que la pyoverdine,
- la race P, n'élaborant que la pyocyanine et
- la race S n'élaborant aucun pigment.

Ces études conservent toute leur valeur mais si, encore aujourd'hui, la race la plus fréquemment rencontrée correspond à la race A de GESSARD, on rencontre assez souvent des germes ayant tous les caractères de *Pseudomonas aeruginosa* mais ne colorant pas les milieux habituels.

Parfois, il peut s'agir de conditions de culture ne favorisant pas la production de pigment : on sait que les ions phosphate, nitrate et surtout sodium inhibent la production de pyocyanine ; de même le potentiel d'oxydo réduction peut être insuffisant pour que le pigment bleu apparaisse : il ne s'oxydera et se colorera qu'après agitation du milieu.

Mais le plus souvent, il s'agit de souches de *Pseudomonas aeruginosa* authentiques, mais incapables d'élaborer du pigment. Ces souches sont souvent isolées chez des malades traités depuis longtemps par des antibiotiques (Streptomycine, Chloramphenicol, Erythromycine en particulier) ; un rapport certain a d'ailleurs été retrouvé entre la strepto résistance du germe et la disparition de sa pigmentation.

. Le rôle des pigments dans la biologie du germe est considérable :

La pyocyanine intervient certainement dans la respiration cellulaire, en tant que transporteur d'électrons entre les deshydrogénases et le système des cytochromes ; il en est vraisemblablement de même pour la Pyoverdine que CESAIRE considère comme un précurseur de la pyocyanine. En outre le pigment bleu possède une activité antibiotique et joue un rôle dans la pathogénie de l'infection, que nous examinerons plus loin.

IV - PROPRIETES METABOLIQUES OU ENZYMATIQUES

Comme pour tous les *Pseudomonas*, les caractères biochimiques du bacille Pyocyanique doivent être étudiés à 30° C.

1/ Métabolisme respiratoire.

Pseudomonas aeruginosa est strictement aerobie.

Ensemencé en gélose profonde, il ne se développe qu'à la surface du milieu, dans la zone d'aerobiose. Mais il faut que cette gélose ne contien-

ne pas de nitrates, car ceux-ci peuvent permettre la croissance en anaérobiose de bactéries aérobies strictes en servant d'accepteur d'hydrogène à la place de l'Oxygène de l'air.

Le bacille Pyocyaneux possède donc un équipement enzymatique particulier, ne fonctionnant qu'en aérobiose, dont il faut surtout remarquer :

- un type spécial de catabolisme glucidique

- la positivité de la recherche de la cytochrome oxydase (par la méthode de Kovacs) et de celle de la catalase. Catalase et cytochrome oxydase sont des enzymes respiratoires de la chaîne d'oxydo-réduction cellulaire ; elles sont présentes chez toutes les bactéries capables de croître en présence d'air, mais leur teneur est suffisamment importante pour qu'on puisse les mettre en évidence facilement chez *Pseudomonas aeruginosa*.

2/ Métabolisme glucidique

- Source énergétique essentielle pour le germe, le catabolisme glucidique est oxydatif = il nécessite obligatoirement la présence d'oxygène, ce qui le différencie des entérobactéries.

- *Pseudomonas aeruginosa* n'acidifie pas les milieux peptonés habituels = il faut utiliser des milieux spéciaux comme ceux de HUGH et LEIFSON ou les milieux de MEVAG. Ceux-ci, faiblement peptonés, très tamponnés et légèrement gélifiés, permettent d'éviter que la faible quantité de catabolites acides provenant de l'oxydation des glucides soit neutralisée par les corps basiques issus de la dégradation des peptones, favorisant ainsi un virage plus rapide et plus net de l'indicateur de pH.

- L'étude ^{de} l'oxydation de différents glucides permet en général de différencier les différentes espèces à l'intérieur du genre *Pseudomonas* : c'est ainsi que *Pseudomonas aeruginosa* oxyde le glucose, le mannitol, le D. arabinose, mais reste inactif sur le lactose, le maltose et le saccharose.

- La recherche de l'utilisation du citrate de sodium comme seule source de carbone sur milieu synthétique minéralde SIMMONS est toujours positive, et semble indispensable pour l'identification du genre *Pseudomonas*.
- Sur le milieu de CLARK et LUBS, les réactions au rouge de Méthyle et de WOGES-PRAUSKAUER, traduisant respectivement la fermentation du glucose et sa dégradation jusqu'au stade de l'acétyl méthyl carbinol sont toujours négatives.

3 - Métabolisme protidique

- *Pseudomonas aeruginosa* possède un fort pouvoir protéolytique. Le long de la piqure d'ensemencement, la gélatine est rapidement liquéfiée en entonnoir, puis en cylindre ; une pigmentation verte apparaît dans la cupule de liquéfaction, puis le milieu se recouvre d'un voile. Nous envisagerons plus loin le rôle très important de ces enzymes protéolytiques dans la pathogénie des lésions causées par le bacille *Pyocyanique*.
- Cinq autres caractères du métabolisme protidique de *Pseudomonas aeruginosa* ont une très grande valeur parce que, pratiquement constants ils permettent de définir le genre *Pseudomonas* et l'espèce *aeruginosa* :

- . la réduction des nitrates en nitrites, ou, plus souvent, en azote gazeux
- . l'abondante production d'ammoniaque dans les milieux de culture, surtout dans l'eau peptonée
- . la positivité de la recherche de l'arginine dihydrolase.
- . l'absence de production d'indole en eau peptonée ou en milieu urée-indole.

- . l'absence de lysine et d'ornithine decarboxylase
- D'autres caractères sont moins constants :
- . La plupart des souches produit une hémolysine, révélée sur gélose au sang, hémolysine qui semble jouer un certain rôle dans la pathogénie des lésions.
- . Il n'y a pas, en général, de production d'anhydride sulfureux en gélose nutritive au sous acetate de plomb.
- . le bacille Pyocyanique possède enfin une uréase, mais celle-ci n'apparaît pas dans le milieu classique urée-indole-tryptophane, alors qu'elle est nettement mise en évidence sur le milieu non synthétique gélosé de CHRISTENSEN.

4 - Métabolisme lipidique.

Son étude repose essentiellement sur la recherche de la lecithinase sur gélose au jaune d'oeuf. On y observe une "réaction restreinte", en rapport avec une lecithinase peu active ou ne diffusant pas facilement.

V - CARACTERES ANTIGENIQUES

En 1889 CHARRIN et ROGER découvraient le phénomène de l'agglutination à propos du bacille Pyocyanique : "le sérum d'un lapin vacciné contre *Pseudomonas aeruginosa* a la propriété d'agglutiner cette bactérie et elle seule". Mais la connaissance de la structure antigénique du germe est encore imprécise.

Bacille cilié, *Pseudomonas aeruginosa* possède un antigène flagellaire H.

Il possède aussi un antigène somatique 0. En 1958, HOMMA et Coll mettaient en évidence, dans l'autolysat de cultures de *Pseudomonas aeruginosa* une substance antigénique et toxique pour la souris. Par électrophorèse de zone, ils fractionnaient cette substance en deux composés dont l'un, un lipopolysacharride, avait des propriétés tout à fait superposables à celles de l'antigène de BOIVIN.

En fait, P. V. LIU (127) a démontré que cette activité "endotoxinique" repose essentiellement sur la substance muqueuse peribacillaire le "slime".

Par lavages répétés de bactéries, il a obtenu cinq fractions :

- la fraction I La pyocyanine
- la fraction II une hémolysine
- la fraction III "enzymes extra cellulaires"
- la fraction IV le slime
- la fraction V les corps cellulaires

Ce slime, qui joue un rôle logistique important en disséminant la bactérie et les toxines (F II et F III) qui lui sont attenantes, est un antigène spécifique de type, induisant la formation d'anticorps agglutinants et d'anticorps protecteurs.

On peut donc caractériser, de façon très spécifique, les souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Actuellement, 13 groupes antigéniques 0 ont été décrits (HABS, SANDVICK, VERDER et EVANS), avec 3 sous-groupes dans les groupes 2 et 5 (VERON).

Les groupes 0:1, 0:5 et 0:6 semblent les plus fréquents en France mais il faut remarquer qu'environ 10 pour 100 des souches ne peuvent être typées avec certitude.

VI - Antagonisme microbien et propriétés antibactériennes

Ces propriétés antibactériennes sont en grande partie à l'origine de la bonne réputation qu'avait le bacille pyocyanique parmi les chirurgiens au début du siècle. Ceux-ci savaient en effet depuis le XIXème siècle que l'apparition du pus bleu sur une plaie mettait celle-ci à l'abri de la gangrène gazeuse. D'autre part, on savait que le bacille pyocyanique était capable de détruire une culture de *B. anthracis*, et enfin, on avait remarqué qu'il se produisait parfois des phénomènes d'autolyse spontanée des cultures en bouillon. Ces propriétés antibactériennes de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent être rattachées à trois étiologies distinctes, dues à trois facteurs différents : les pigments, les bactériocines et les bactériophages.

1) La lyse chimique est due aux pigments ou à leur métabolites

- En 1899, EMMERICH et LOEW constatent que le filtrat d'une culture de Baille Pyocyanique de 4 semaines, évaporé, dialysé, précipité par l'alcool puis repris par l'eau, contient une substance qui, d'une part dissout la fibrine et l'ovalbumine, et d'autre part détruit de nombreux germes, dont le Streptocoque, le Staphylocoque, le bacille diphtérique. Pensant à une action enzymatique, ils nommèrent cette substance "Pyocyanase".

Quelques années plus tard, on devait démontrer que cette Pyocyanase n'était pas une enzyme.

Bien que l'un des premiers antibiotiques vienne alors d'être découvert, on ne chercha pas d'application pratique, sauf peut-être FORTINEAU qui tenta de l'utiliser dans le traitement du charbon (114).

- En 1932, HETTCHE et KRAMER reconnaissent au pigment bleu, la pyocyanine, les mêmes propriétés bactéricides.

- En 1941, SCHOENTAL ; et HAYS en 1945 isolent de cultures de *Pseudomonas aeruginosa*, plusieurs substances douées de propriétés antibactériennes.

Ces substances étaient toutes chimiquement très voisines de la pyocyanine, bactéricides pour de nombreux germes, mais toutes inutilisables sur le plan thérapeutique à cause de leur toxicité trop importante.

- DERKACH en 1947 obtient cependant une pyocyanine synthétique moins toxique qui permit certains résultats thérapeutiques en usage local.

2) Les Pyocines

- En 1954, JACOB montre que 75 % des souches de *Pseudomonas aeruginosa* élaborent des substances antibiotiques spécifiques, antigéniques et non virulentes : les Pyocines.

Ces substances protéiques ou glucolipidoprotéiques sont capables de se fixer électivement sur des récepteurs spécifiques de la paroi bactérienne de souches de la même espèce ou d'espèces voisines et d'entraîner un arrêt complet du métabolisme microbien et la mort immédiate du germe.

Ce caractère bactériocinogène se transmet héréditairement au moment de la division cellulaire : il est lié à un épisome. Il est relativement stable, mais peut se modifier, par exemple sous l'effet d'un traitement antibiotique prolongé (168). Cependant sa spécificité n'est pas étroite : des pyocines élaborées par certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont actives sur des souches de *Pseudomonas fluorescens* et vice versa. Son utilisation épidémiologique est pour cette raison parfois difficile.

3) La lyse bactériophagique

La grande majorité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* est lysogène ; et les bactériophages correspondants apparaissent très spécifiques : en particulier il n'existe pas de réactions croisées avec les autres espèces

de *Pseudomonas*.

La lysotypie du bacille pyocyanique, maintenant bien codifiée, permet une grande finesse dans la recherche des liaisons épidémiologiques des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, bien qu'elle reste réservée à des laboratoires spécialisés à cause de problèmes techniques très importants.

VII - POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL

Le pouvoir pathogène expérimental de *Pseudomonas aeruginosa* est très différent selon les souches étudiées, et sans rapport avec le pouvoir pathogène naturel.

En général, le bacille pyocyanique n'est pathogène chez l'animal qu'à de fortes doses.

Chez le lapin, l'injection sous cutanée de quelques centimètres cubes de culture en bouillon entraîne une nécrose hémorragique locale, entourée d'un mince anneau érythémateux induré.

Le tissu nécrosé s'élimine plus ou moins rapidement, laissant apparaître une ulcération hémorragique qui se recouvre d'une croûte noirâtre, donnant l'image classique de l'ecthyma gangreneux de EHLERS. A cette action locale s'associent des manifestations générales : amaigrissement ; diarrhée, paralysie du train postérieur, et, le plus souvent, l'animal meurt en deux à trois semaines. A l'autopsie, on découvre des lésions hémorragiques des poumons, de l'intestin, des reins ; des zones de nécrose hépatique ; des abcès multiples.

La lésion anatomo pathologique, caractéristique de l'infection à

Pseudomonas aeruginosa, est une vascularite aigue et diffuse. Les parois des artères, et à un moindre degré, des veines, sont le siège d'une intense pullulation microbienne. On peut ainsi comprendre la facilité de la propagation de l'infection et l'association aux manifestations infectieuses, de thromboses intra vasculaires et de suffusions hémorragiques périvascu- laires. Les zones vascularisées par des vaisseaux envahis par le germe se nécrosent et prennent alors l'aspect typique d'ulcères gangreneux hémorra- giques. Classiquement, ces lésions ne sont pas suppuratives.

Par contre, par voie sous cutanée et intra péritonéale chez la souris, *Pseudomonas aeruginosa* ne montre qu'une très faible virulence ; il faudra, pour utiliser cet animal, sélectionner les souches les plus virulentes et diminuer la résistance de l'hôte ; par exemple par une corticothérapie pré- alable (102) (172). DUTTON (63) a trouvé que, chez la souris, l'injection intra- veineuse est moins lethale que l'injection sous cutanée ou intra péritonéale.

Chez le cobaye, *Pseudomonas aeruginosa* est éliminé de la cavité buccale en 48 heures ; sans doute en raison de défenses naturelles propres à cet animal (60). Par voie intra péritonéale, un aspect particulier est évocateur, chez le mâle, une péritonite avec vaginalite. L'autopsie retrouve en outre une congestion des reins et de l'intestin grêle. Chez la femelle gravide, l'ino- culation intra péritonéale de 1/2 ml de culture de *Pseudomonas aeruginosa* en bouillon nutritif incubé 6 heures à 37° C déclenche l'avortement en moins de 24 heures (62). L'examen des foetus mort-nés montre des lésions hémorra- giques diffuses. Cette propriété abortive serait, pour ces auteurs, due à la pyocyanine. En fait l'étude du pouvoir pathogène expérimental est très peu utilisée en pratique pour le diagnostic bactériologique, mais elle contribue à la connaissance de la pathogénie des infections à bacille Pyocyanique.

PINGHUI. V. LIU (126) (127) a précisé, chez l'animal, le rôle de diverses fractions du germe dans cette pathogénie : pyocyanine, hémolysine, substance muqueuse péri bacillaire (ou slime), corps cellulaires et enzymes extra-cellulaires, particulièrement protéase et lécithinase.

Les **corps** cellulaires (lavés avec de l'acide chlorhydrique pour éliminer la plus grande partie du slime) ne sont **pratiq**uement pas toxiques, de même que la pyocyanine. Par contre, les trois autres fractions sont apparues très toxiques chez le lapin et la souris.

La substance muqueuse péribacillaire semble, comme la capsule du pneumocoque, protéger la bactérie de la phagocytose et exalter ainsi sa virulence.

L'hémolysine est responsable de l'érythème et de l'induration de la peau, tandis que les enzymes extra cellulaires sont responsables des lésions ulcéro hémorragiques caractéristiques. Au niveau de la peau, les manifestations hémorragiques et nécrotiques sont plus volontiers dues à une protéase, tandis que l'oedème et l'induration sont causés par la lécithinase. De plus LIU observe constamment un abcès stérile au centre de la lésion causée par la lécithinase, cette découverte suggérant une activité leucocidique de cette enzyme.

Au niveau des viscères, les lésions apparaissent un peu moins spécifiques, mais, en général, la lécithinase produit plutôt une nécrose hépatique, tandis que la protéase est impliquée dans des réactions hémorragiques du poumon, de l'intestin et occasionne**lle**ment des reins.

POUVOIR PATHOGENE NATUREL

Compte tenu de la faible virulence du *Pseudomonas aeruginosa*, nous pouvons nous poser deux questions :

- Pourquoi une telle endémo-épidémie ?
- Pourquoi une infection presque exclusivement hospitalière ?

Avant l'ère des antibiotiques, le bacille pyocyanique est considéré comme un germe d'importance secondaire qui n'intervient qu'à titre d'élément de surinfection des plaies : il est alors responsable de l'apparition du pus bleu. Il n'est qu'exceptionnellement responsable d'infections graves car, comme le dit FASQUELLE : "l'éventualité de l'infection d'un organisme déficient par des germes non virulents ne se rencontrait pas ; à chaque fois en effet, des germes virulents prenaient le pas sur les germes non virulents, qui ainsi, n'avaient pas l'occasion de se manifester."

De 1910 à 1924, à New York, NEAL (154) ne trouve que 4 méningites à *Pseudomonas aeruginosa* sur 3178 cas. En 1927, au XIX^{ème} Congrès Français de Médecine, ARLOING, DUFOURT et LANGERON constatent que, dans les années précédentes, il n'y eut qu'un seul cas d'infection générale à Pyocyanique, et ne dénombrent que quatorze observations connues à cette date.

Malheureusement, de nos jours, les cas se comptent par dizaines, par centaines, et il n'est pas de Centre Hospitalier qui soit à l'abri de ce véritable fléau des temps modernes.

En effet de puis 1945, la progression de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* semble inexorable :

- FORKNER relève en 1958 vingt trois cas de septicémie en trois ans (75).
- CURTIN en 1961 publie quatre vingt onze cas de septicémie observés en dix huit ans (52)
- VIC DUPONT, MONSALLIER, ROCHANT et VACHON, en 1964 analysent 26 cas d'infections sévères à bacille Gram négatifs traitées à la clinique des maladies infectieuses de l'Hôpital Claude Bernard : 12 sont dues au Bacille Pyocyane, 8 d'entre elles sont fatales malgré le traitement (214)
- STANLEY (187) en 1947 rassemble 71 cas de méningite à bacille pyocyane avec 48 décès ; FORKNER en 1957 en relève 230 cas en 3 ans (74).
- VIC-DUPONT, LISSAC et AMSTUTZ, en 1962, notent 37 cas d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* sur 110 malades trachéotomisés, en réanimation respiratoire (212).
- En 1966, AMIEL, FLEURQUIN, LAROCHE et MINKOWSKI rapportent 18 cas d'infection grave à *Pseudomonas aeruginosa* observés de 1959 à 1963 au centre des Prématurés de Baudelocque. (9).
- De 1964 à 1966, MOREL, FREYMUTH et PUJOL isolent 563 souches de *Pseudomonas aeruginosa* (150).

A / Conditions de survenue des infections

Quelles sont donc les circonstances étiologiques qui expliquent cette promotion hospitalière de *Pseudomonas aeruginosa* ?

1/ Pourquoi *Pseudomonas aeruginosa* ?

a) C'est, sans aucun doute, l'apparition des antibiotiques qui a permis l'éclosion des infections à bacille pyocyane.

FINLAND, JONES et BARNES, dans une étude de toutes les septicémies

à bacille pyocyanique et à Protéus survenues dans un même hôpital entre 1934 et 1954, ont constaté que ces septicémies sont tout à fait exceptionnelles jusque 1935, c'est-à-dire avant l'avènement des sulfamides, mais que leur fréquence augmentée ensuite, pour s'accroître encore davantage à partir de 1947, date de l'apparition des antibiotiques à large spectre (72).

L'antibiothérapie systématique ou "de couverture", utilisant des agents antimicrobiens à large spectre, uniforme et constante dans une même unité hospitalière, est lourde de conséquences :

- . Elle favorise l'adaptation des germes qui acquièrent une résistance envers l'antibiotique utilisé, et parfois aussi une résistance croisée envers tous les antibiotiques d'une même famille.
- . Elle sélectionne aussi les germes pathogènes les moins sensibles aux antibiotiques utilisés, et révèle ainsi leur virulence,
- . D'autant qu'elle modifie considérablement l'équilibre de la flore bactérienne normale, surtout la flore digestive, où ne se développent plus que les germes résistants, qui peuvent ainsi proliférer et devenir très virulents.

b) Cette antibiothérapie ouvre donc la voie aux germes Gram négatifs résistants, au tout premier rang desquels nous trouvons *Pseudomonas aeruginosa*.

Ce germe en effet possède les caractères biologiques qui lui permettent de profiter de cette situation :

- Il est résistant à la plupart des antibiotiques utilisés en "couverture"
- Il secrète, nous l'avons vu, des substances qui sont fortement bactéricides vis à vis de nombreuses autres espèces microbiennes ; il peut ainsi facilement se débarrasser d'une flore concurrente.

- Son fort pouvoir protéolytique favorise la naissance de solutions de continuité sur des revêtements normalement protecteurs du seul fait de leur intégrité (muqueuses surtout)
- Le germe est très mobile, et, d'autre part, recouvert de "SLime"; ces deux propriétés lui permettant d'échapper dans de grandes proportions à la phagocytose.
- Ses capacités enzymatiques multiples lui permettent de subvenir à ses besoins nutritionnels à partir d'éléments les plus simples (il se développe très bien dans de l'eau distillée (70)).

Aussi n'est-il pas étonnant que l'on puisse trouver dans l'intestin, de sujets soumis à une antibiothérapie "prophylactique" une flore constituée pour 80 % de bacilles pyocyaniques (31).

2 / Pourquoi à l'Hôpital ?

VILAIN a pu dire, pour expliquer l'hospitalisme infectieux que "Les grands ensembles hospitaliers ont le redoutable privilège de réunir les malades les plus graves, les chirurgiens les plus audacieux, mais aussi les germes les plus virulents" (220).

a) D'où vient le germe responsable de l'infection en milieu hospitalier ? On peut reconnaître deux origines ; Ou bien il s'agit d'une contamination exogène, ou bien il s'agit d'un germe qui, jusque là vivait en saprophyte sur la peau, les muqueuses ou dans le tube digestif du sujet. Ce germe peut alors, moyennant certaines circonstances favorisant, acquérir une nouvelle virulence, et devenir responsable d'infection locale, voire générale. Dans le cas d'une contamination exogène, le germe est apporté dans le service hospitalier, et ce par de nombreux intermédiaires : malades déjà

contaminés, médecins, personnel para médical, visiteurs, et aussi appareils, substances médicamenteuses ou encore aliments.

Dans l'autre cas, le malade est porteur de pyocyanique, le plus souvent au niveau de son intestin semble-t-il, et le germe subsiste en saprophyte. Mais sous l'influence de modifications du rapport de forces entre le saprophyte et l'hôte, le germe va prendre le dessus, acquérir une virulence accrue et déborder les défenses de l'hôte ; de saprophyte il devient pathogène.

Bien entendu, tous les degrés d'infection pourront se voir ; dans certains cas, le pyocyanique ne sera responsable que d'une suppuration plus ou moins profonde, mais très souvent désespérément trainante, parfois il se fixera sur un organe particulier (poumon, méninges, appareil urinaire...), parfois encore on pourra assister à une gravissime septicémie d'inoculation, mais quel que soit le point de départ de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, il faut toujours garder en mémoire le risque de généralisation de l'infection, avec le risque de choc toxinique, d'autant plus souvent mortels qu'ils surviennent chez des individus dont les défenses naturelles sont amoindries.

b) Nous avons déjà vu que l'antibiothérapie "prophylactique" aussi bien locale que générale, permet l'augmentation de la virulence du bacille pyocyanique. Mais ce n'est pas là le seul facteur favorisant le passage du saprophytisme à la pathogénicité.

. Bien souvent il existe une attrition cutanée ou muqueuse. Cette effraction de la première barrière de défense de l'individu qu'est le revêtement cutané muqueux peut ressortir de plusieurs mécanismes.

- il peut s'agir d'une plaie, accidentelle ou chirurgicale, parfois ce n'est qu'une simple éraillure d'une muqueuse lors d'un examen endoscopique (surtout urinaire), et le pyocyanique se trouve alors en contact

direct avec le milieu sanguin. Enfin, il peut s'agir d'une brûlure, et l'on connaît les pourcentages très élevés des surinfections de brûlures étendues par *Pseudomonas aeruginosa*, qui trouve par ailleurs un milieu extrêmement favorable à sa croissance dans les escarres humides qui recouvrent les surfaces brûlées.

. Avec la brûlure, nous venons de voir qu'un autre des facteurs favorisant l'infection à bacille pyocyanique était une modification physico chimique locale. Classiquement, on incrimine le diabète sucré et le traitement par des corticoïdes ; les corticoïdes diminuant les réactions inflammatoires. Cependant, MAY, CHALMERS et coll (132), dans une étude statistique complète, rejettent le diabète et la corticothérapie en tant que facteurs favorisant la surinfection. Il faut toutefois admettre que les diabétiques sont fréquemment atteints par la surinfection hospitalière et que la micro angiopathie diabétique, responsable d'une mauvaise vascularisation tissulaire, pourrait être à juste titre incriminée. MAY d'ailleurs retrouve très fréquemment l'hypertension artérielle associée à la morbidité et à la mortalité post-opératoire, et évoque la mauvaise oxygénation tissulaire due aux troubles circulatoires capillaires.

. Il reste encore un facteur favorisant ... très important : la modification de l'immunité locale ou générale.

Tout d'abord il faut évoquer les traitements immuno dépresseurs et il faut surtout en rapprocher les affections hématologiques malignes. FORKNER (75) dans son étude de 23 cas de septicémies à *Pseudomonas aeruginosa* survenues entre 1954 et 1957 au Clinical Center of the National Institutes of Health en retrouve 13 chez des malades atteints de leucémie aigue, ces treize cas mortels à brève échéance. Il faut noter aussi que 21 des 23 malades étaient atteints d'affections malignes et que 22 malades sont morts de leur septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*. CURTIN et coll. sur 91 cas de septicémie à Pyocyanique, relève 28 cas où le malade était atteint de dyscrasie sanguine (52).

Les défenses immunitaires normales sont diminuées aussi chez les vieillards et surtout chez le nourrisson débile ou le prématuré où l'hypogammaglobulinémie physiologique est anormalement accentuée ou prolongée (202).

Un schéma physiopathologique de l'infection hospitalière, emprunté à CARBON et VEYSSIER (42) résume bien les différents facteurs de l'hospitalisme infection.

La surinfection hospitalière nécessite donc que soient réunies plusieurs conditions : un germe opportuniste, une porte d'entrée dans l'organisme pour ce germe et un terrain suffisamment fragile pour que la virulence du germe puisse déborder les défenses naturelles de cet organisme. *Pseudomonas aeruginosa* est, à l'heure actuelle, l'un des plus fréquents et des plus dangereux parmi les germes opportunistes. Le terrain joue, lui aussi, un très grand rôle ; les infections à bacille pyocyanique survenant chez un adulte sain jusque là sont très rares.

VIC-DUPONT et coll (211), dans une étude de 27 observations de septicémies compliquant les cathétérismes veineux de perfusion, notent "tous nos malades étaient dans un état de moindre résistance tenant à une infection grave et prolongée, à une intoxication sévère, à une intervention chirurgicale récente, ou à une tare viscérale importante".

CURTIN, dans son étude de 91 septicémies à bacille Pyocyanique, retrouve :

- 18 cas chez des prématurés
- 27 cas chez des enfants porteurs d'anomalies congénitales ou de maladie sévère (par exemple syndrome néphrotique)
- 28 cas chez des enfants ou des adultes atteints de dyscrasie sanguine
- 18 cas chez des adultes souffrant de maladies diverses, fréquemment après des manoeuvres instrumentales urologiques.

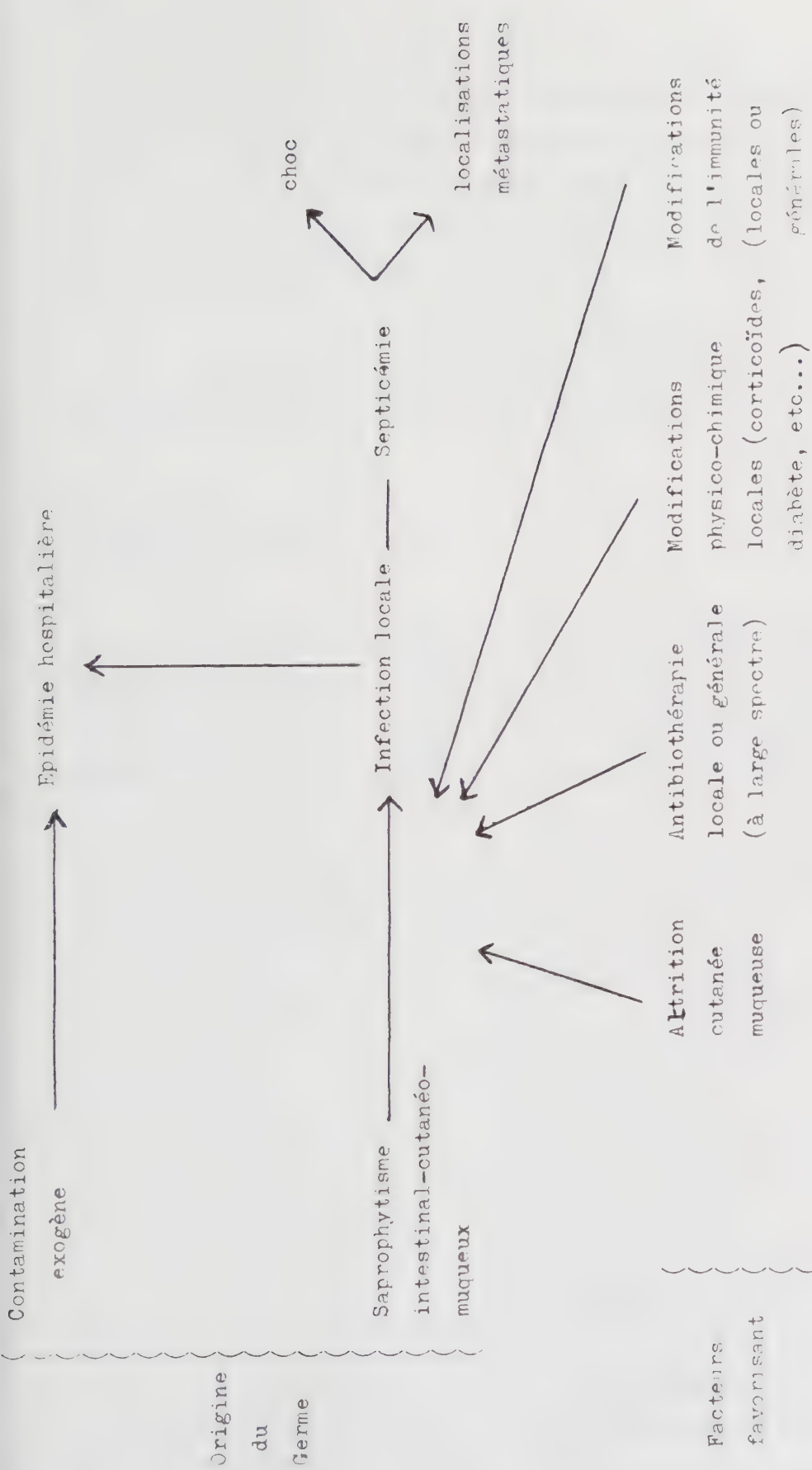


Schéma physiopathologique de l'infection en milieu hospitalier (CARBON et VEYSSIER)

L'hospitalisme infectieux à bacille Pyocyanique touchera donc des terrains fragiles : les prématurés (38), les post-opérés (209), les brûlés (129), (142), (164), les malades atteints d'affections néoplasiques ou leucémiques (75), (166), les malades de réanimation (136), (212), les malades soumis à une corticothérapie intensive ou à un traitement immunodépresseur, comme dans le cas de la greffe rénale (36).

Bien entendu, tous les facteurs s'associent souvent, ce qui ne fait qu'augmenter la gravité de l'infection à Pyocyanique.

B :/ Portes d'entrée

Le germe, une fois rencontré le terrain adéquat, doit encore y pénétrer, et c'est dans l'étude des portes d'entrée que l'on va pouvoir mesurer les risques que font courir journellement aux malades les méthodes diagnostiques et thérapeutiques de plus en plus audacieuses et dangereuses.

CURTIN (52) dans son étude de 91 septicémies à bacille pyocyanique, retrouve dans un grand nombre de cas une porte d'entrée :

23 cas	=	tractus gastro intestinal
20 cas	=	peau
15 cas	=	tractus uro génital
10 cas	=	appareil respiratoire
5 cas	=	oreille
2 cas	=	crodon ombilical
1 cas	=	os
1 cas	=	tractus biliaire

En fait, il semble bien qu'il s'agisse plutôt du lieu de découverte de l'infection, corroboré par la vérification anatomo pathologique post mortem car, comme le dit VERLAC (205) "en fait il est bien difficile de dire si l'atteinte de tel ou tel organe constitue la porte d'entrée de l'infection ou se trouve être une métastase secondaire à la dissémination du germe par voie sanguine".

Il est cependant des cas où une porte d'entrée précise a pu être mise en évidence.

1/ Porte d'entrée sanguine.

C'est une des plus importante, bien qu'elle soit souvent méconnue, à cause du nombre de perfusions et de transfusions sanguines pratiquées chaque jour, et à cause surtout du risque septicémique que fait courir au malade l'inoculation sanguine de *Pseudomonas aeruginosa*.

Sur 77 septicémies à bacille gram négatif, LE GALL et MARCEL (128) trouvent dans 20 % des cas un cathétérisme veineux comme porte d'entrée.

VIC-DUPONT et coll (211) en 1966 publient une étude de 27 observations de septicémies compliquant des cathétérismes veineux de perfusion. Reprenant les travaux de WORMS, ils rappellent que la grande majorité de ces septicémies sont secondaires à une thrombose septique développée au niveau du cathéter. Cette thrombose est due à plusieurs facteurs :

- . Une agression mécanique par la dénudation veineuse, cause de traumatisme adventiciel, et par les lésions de l'intima traumatisée par l'extrémité libre du cathéter, cette agression mécanique entraînant un spasme vasculaire plus ou moins durable.
- . Une agression chimique due aux substances perfusées (solutés hypertoniques, certains antibiotiques, caryolytiques...)
- . Un facteur infectieux, La contamination peut être primitive lors de la mise en place du cathéter, mais elle est le plus souvent secondaire, à partir de la plaie cutanée.

On peut aussi de cette étude retenir que :

- . Le risque infectieux est plus élevé en cas de dénudation veineuse portant sur le membre inférieur plutôt que sur le membre supérieur.

. Le risque s'accroît avec chaque journée supplémentaire de perfusion.

C'est dire qu'en cas de cathétérisme veineux, il faudra porter un soin extrême à la surveillance de la porte d'entrée potentielle que représente ce corps étranger mis en place dans la circulation sanguine du malade. D'un point de vue clinique, (213) il faut distinguer plusieurs éventualités possibles :

1) la réaction inflammatoire est précocément perceptible, c'est le cas des perfusions installées dans des veines superficielles, par exemple sur le dos de la main. Il faut savoir que toute élévation thermique peut manquer à ce stade précoce où le retrait du catheter ou de l'aiguille préviendra toute complication infectieuse générale. En effet, un degré de plus et la thrombophlébite est affective avec un cordon veineux induré, une peau rouge et une élévation de la température, l'hémoculture est alors souvent positive. Il ne faut bien entendu jamais attendre le stade de thrombophlébite suppurée, avec des abcès étagés sur le trajet de la veine.

2) la thrombophlébite n'est pas perceptible

C'est souvent le cas quand on a cathétérisé une veine profonde : crosse de saphène interne ou veine fémorale. La thrombophlébite peut n'avoir qu'une expression d'emblée ~~sub~~ systémique, en l'absence de toute symptomatologie locale.

3) La thrombophlébite peut être inapparente, malgré la situation superficielle de la veine perfusée. C'est dire que devant une bactériémie, en l'absence d'une autre porte d'entrée, il faudra systématiquement mettre en cause la perfusion.

On peut dès maintenant, envisager une série de mesures pratiques qui minimisent considérablement le risque infectieux : (169) (227)

- Dans tous les cas où cela est possible, le catheter doit être introduit sans dénudation, à travers un trocart de fort calibre.

- Les dénudations doivent être opérées avec une asepsie rigoureuse et l'incision doit faire l'objet des mêmes soins qu'une incision chirurgicale (pansement occlusif, badigeonnages quotidiens d'antiseptiques efficaces ; l'application d'une pommade contenant Néomycine, Bacitracine et Polymyxine semble avoir donné de bons résultats à MORAN et coll (147).

- Il est préférable de fermer complètement l'incision de dénudation veineuse et d'introduire le catheter sous la peau par une incision punctiforme située quelques centimètres plus loin.

- sauf impossibilité absolue, la perfusion doit toujours être placée au membre supérieur.

- lorsqu'un malade est trachéotomisé, la nutrition doit être assurée par sonde gastrique plutôt que par perfusions.

- Il faut utiliser au maximum des solutés isotoniques dont la tolérance veineuse est nettement plus grande que celle des solutés hypertoniques.

- Il faut réduire au maximum la durée du catheterisme. Si les perfusions doivent être prolongées, il faut changer de veine après trois ou quatre jours.

- Enfin, il faut éviter au maximum d'utiliser la catheterisation intra-veineuse quand elle n'est pas absolument nécessaire.

2/ Porte d'entrée aérienne.

Nombreux sont les rapports de surinfections à *Pseudomonas aeruginosa*, surtout dans les services de réanimation, où la porte d'entrée du germe est aérienne, Ce sont très souvent des appareils d'aspiration, ou de ventilation assistée qui, colonisés par le germe, peu ou pas stérilisables, représentent

le vecteur principal de dissémination de l'infection (163), (176), (198).

Les travaux de OSTROM et coll (159) ont montré, d'une façon expérimentale, que, même en cas de contamination aérienne massive, l'homme sain élimine très rapidement les germes de ses voies aériennes supérieures. Pour qu'il puisse y avoir une véritable colonisation du patient, il faut qu'en plus de l'exposition au germe, il y ait une diminution des capacités de défenses naturelles.

JOHANSON, PIERCE et SANFORD (103) ont montré d'autre part que la prévalence des bacilles Gram négatif dans la flore bactérienne oropharyngée est faible chez des individus sains, même quand ils sont hospitalisés, mais qu'elle croît d'une façon très importante chez des patients atteints d'une maladie sévère. Il y aurait donc une altération des mécanismes de clearance pharyngée, ouvrant la porte à une atteinte pulmonaire par aspiration des bactéries présentes dans le tractus respiratoire supérieur.

Mais surtout il faut envisager la contamination par voie aérienne des sujets intubés ou trachéotomisés.

En 1953, TUNEVALL (200) a pu effectuer un travail très important sur ce sujet pendant une épidémie de poliomyélite survenue à STOCKHOLM. Il a effectué des contrôles bactériologiques en série chez 23 poliomyélitiques trachéotomisés, faisant deux prélèvements par semaine : dans les premières heures qui suivent l'ouverture de la trachée, on trouve dans les sécrétions bronchiques une flore variée, peu différente de la flore habituelle du pharynx. Mais, après une couverture de pénicilline Streptomycine, cette flore est très rapidement remplacée par une nouvelle population qui persistera plusieurs mois, où prédominent des Staphylocoques, des bacilles Coliformes et *Pseudomonas aeruginosa* (Nous retrouvons ici le rôle néfaste d'une antibiothérapie de "couverture" aveugle.) VIC-DUPONT et coll (212) parviennent aux mêmes conclusions : le bacille pyocyanique apparaît comme le plus fréquent parmi ces trois germes, et il est présent chez 80 % des sujets trachéotomisés au bout

de quelques jours. De même, RAPIN, LISSAC et LAMELIN (169) étudient 36 malades trachéotomisés. A partir du moment où la trachéotomie est pratiquée, on observe constamment un décalage thermique immédiat, la courbe de température oscillant, en dehors de toute complication patente, entre $37^{\circ} 5$ et $38^{\circ} 5$. Tous leurs malades ont été là aussi, traités systématiquement par une association Pénicilline - Streptomycine. Ils ont effectué un total de 168 prélèvements bronchiques s'échelonnant du 1er au 60ème jour. Dans 13 cas où le premier prélèvement a été effectué lors de la trachéotomie, avant toute antibiothérapie, celui-ci était stérile dans la grande majorité des cas, et ne montrait jamais de *Pseudomonas*. Mais les prélèvements ultérieurs n'ont été stériles que dans 8 cas, et le bacille *Pyocyanique* a été isolé 97 fois, contre 52 fois pour le *Staphylocoque* et 39 fois pour un bacille Coliforme. En règle générale, le bacille *Pyocyanique* persiste dans les voies aériennes tant que la trachée est ouverte.

La pathogénie de cette colonisation s'explique facilement : *Pseudomonas aeruginosa* peut rapidement se développer sur une muqueuse respiratoire brusquement privée de son barrage fonctionnel de protection, l'épithélium cilié de la muqueuse nasale, rendue plus vulnérable par le contact avec des mélanges gazeux qui ne sont que rarement humidifiés et réchauffés comme il conviendrait. De plus, les aspirations endo trachéales, qui traumatisent encore cette muqueuse ne sont pas toujours faites dans des conditions d'asepsie idéales et, dans certains services, la même sonde est utilisée pour de multiples aspirations.

Dans le cas d'une intubation endo trachéale, à ces facteurs s'ajoute la stagnation des sécrétions qui ne peuvent pas être aspirées d'une façon aussi efficace.

3/ La Porte d'entrée urinaire.

Les sondages vésicaux répétés ou prolongés, les manoeuvres endoscopiques ont une grande responsabilité dans l'infection urinaire à bacille pyo-

cyanique. Il est en effet exceptionnel que l'on puisse incriminer une origine endogène (188) .

Il faut remarquer que *Pseudomonas aeruginosa*, s'il n'est pas un hôte habituel des voies urinaires saines, s'adapte parfaitement à cette nouvelle situation : l'urine est un excellent milieu de culture pour ce germe

Il faut aussi remarquer que l'introduction des germes par la voie urinaire lors de sondages peut très bien être évitée : comme l'a montré DOLL-FUSS qui pratique des sondages répétés chez des malades atteints de paraphrénie traumatique, mais avec des précautions d'asepsie extrêmes. En fait, bien souvent c'est la sonde urinaire à demeure qui est en cause : sur 9 septicémies à bacille pyocyanique, LE GALL (117) trouve 7 portes d'entrée urinaire : trois fois sur sept, il s'agissait de chirurgie urinaire, quatre fois de sondages vésicaux.

VIC-DUPONT et coll, (212) en réanimation respiratoire, notent que la porte d'entrée urinaire est assez fréquente : "il est bien rare que les urines demeurent stériles après un ou deux sondages". D'où vient le germe ? Dans un service d'urologie, STEG et ABOULKER signalent trois voies de propagation : le matériel d'endoscopie et les sondes, dont la stérilisation stricte est toujours difficile ; le personnel médical et infirmier qui peut être porteur de germes ; mais surtout le "milieu hospitalier", c'est-à-dire tout l'environnement du malade. De ce milieu, en cas de sonde à demeure, les germes passent par la lumière de la sonde et remontent à contre courant jusque dans la vessie, ou par l'espace situé entre la sonde et la muqueuse. Cet espace est rempli quelques heures après la mise en place du cathéter par un mélange d'exsudat et d'urine qui constitue un excellent milieu de culture (20).

Ce que nous venons de dire dans le cas d'une sonde est encore majoré en cas d'exploration instrumentale qui va traumatiser la muqueuse, voire créer de vastes zones cruentées s'il y a résection prostatique, par exemple. Et alors cette porte d'entrée urinaire peut être à l'origine de bactériémies, voire de septicémies à bacille pyocyanique (20), (223), (228). SCOTT en 1929 a étudié la fréquence avec laquelle des bactéries pénètrent dans le courant sanguin au cours de manoeuvres instrumentales urologiques. Par la pratique d'hémocultures

systematiques, en 2 ans il a obtenu 82 hémocultures positives (178). De même BEJOT ALBY rapporte 3 cas de septicémies à *Pseudomonas aeruginosa* succédant à des manoeuvres endoscopiques laborieuses (20).

En conclusion, nous nous ferons l'écho de tous les auteurs qui recommandent :

- de réduire au maximum les indications de la sonde urinaire à demeure
- de respecter une asepsie chirurgicale très stricte pour toutes les manoeuvres urologiques
- dans les endoscopies, d'être le moins traumatisant possible.

4 / Portes d'entrées cutanées ou chirurgicales

La porte d'entrée cutanée, si elle n'a pas une très grande fréquence, n'existe pas moins : dès qu'il y a effraction du revêtement cutané d'un individu fragile, le bacille pyocyanique peut intervenir.

Nous passerons assez rapidement sur la surinfection des escarres (221) et sur celle des ulcères cutanés (135), où nous verrons que l'infection pyocyanique chronique peut retarder sinon interdire toute cicatrisation et toute tentative de greffe, pour envisager les localisations cutanées plus "primitives".

CURTIN relève une porte d'entrée cutanée dans 20 cas sur 91 de septicémies à *Pseudomonas aeruginosa*, et surtout 2 cas où la porte d'entrée est le cordon ombilical chez des nouveaux nés (52). D'autre part, MONNET et Coll (144) relèvent deux cas chez des prématurés où une porte d'entrée par effraction cutanée a joué un rôle très net ; un cas où un ecthyma térébrant s'est développé au lieu d'application du sparadrap pour maintien d'une sonde gastrique et un cas où fut noté également un 'ecthyma térébrant' au lieu

de perfusion en veine épicroanienne.

BOISSIERE (27) cite des gangrènes du nourrisson, secondaires à une lésion cutanée : croûte de varicelle, éléments prurigineux d'une rougeole ou d'une rubéole, vaccination antivariolique.

Il faut citer aussi, dans le cadre des portes d'entrées cutanées, les brûlures. Ici, la barrière cutanée a perdu son intégrité, et l'exsudat, les croûtes forment un milieu de culture idéal pour le bacille pyocyanique.

Autres cas où le germe traverse la peau : l'incision chirurgicale. L'acte chirurgical en effet va pouvoir transporter le germe, ici encore, dans un milieu adéquat à sa croissance : vastes décollements, épanchements sanguins, tissus mortifiés (220) (217) ; en outre le chirurgien va laisser en place des drains par lesquels le milieu intérieur va se trouver directement en relation avec la contamination de la salle d'hospitalisation : c'est ce que VILAIN appelle le risque des pansements entr'ouverts. En plus des drains, le chirurgien va parfois laisser des prothèses, et aussi, tout simplement des fils de suture, le long desquels le germe va pouvoir migrer de l'extérieur vers l'intérieur, pendant les 5 à 10 jours où ces fils resteront en place (43).

C'est tout le problème de l'hospitalisme infectieux en milieu chirurgical qui se trouve posé ici, on peut évoquer rapidement les observations de JAGDSCHIAN et FRITZSCHE (99), LEMENAGER et coll (119) en chirurgie thoracique, de TEITEL et FLORMAN (196) en chirurgie cardiaque (où les auteurs retrouvent, en réintervenant sur une endocardite post-opératoire, un fil de soie porteur d'une culture pure de *Pseudomonas aeruginosa*), de NIQUET et coll en chirurgie faciale (158).

5 / Porte d'entrée méningée

C'est la porte d'entrée iatrogène par excellence : les infections méningées à *Pseudomonas aeruginosa* sont dans la grande majorité des cas, consécutives à une inoculation directe du germe. En 1962, KALMAR et OTT (106) rapportent une statistique portant sur 127 cas de méningites à bacille pyocyanique par inoculation directe accidentelle des espaces arachnoïdiens, que l'on peut décomposer :

- Ponctions lombaire à titre diagnostique	38 cas
- P. L. à titre thérapeutique	11 cas
- P. L. à titre anesthésique	51 cas
- Intervention neuro chirurgicale	14 cas
- Traumatisme crânien ouvert	13 cas

Alors qu'ils ne trouvent que 55 cas de méningite succédant à un foyer infectieux à bacille pyocyanique :

- Localisation d'une septicémie	37 cas
- Extension aux méninges d'une suppurations voisine	18 cas

A propos d'une épidémie d'infections à bacille Pyocyanique dans un service de Neurochirurgie, AYLIFFE, J'OWBURY et coll (15) décrivent plusieurs cas de méningite succédant à une intervention neuro-chirurgicale. Le germe était apporté par le blaireau utilisé pour raser le scalp avant l'intervention, et directement inoculé dans les espaces méningés au cours de l'intervention. En fait, l'inoculation se fait surtout au cours des rachicentèses.

En 1953, BIGUET-MERMET (25) dans une étude de 81 cas authentiques de méningites par inoculation, trouve le *pseudomonas aeruginosa* responsable dans 65 % des cas.

La contamination se fait par la peau du patient, les mains de l'opérateur, le matériel insuffisamment stérilisé ou secondairement souillé. Les essais infructueux, les hématomes sous cutanés, l'anesthésie locale préalable sont autant de circonstances compromettant l'asepsie de l'intervention.

En 1961 ROUSSEL (175) dans sa thèse révèle :

- 13 cas après PL diagnostique seule (on peut en rapprocher un cas de BOUDIN et coll (30) et quatre cas de PATRIKIOS et coll. (160) où le germe provenait d'un manomètre de Claude, mal stérilisé)
- 1 cas après Ponction sous occipitale
- 3 cas après PL thérapeutique
- 25 cas après Rachianesthésie
- 4 cas après encéphalographie

On peut signaler aussi un cas après myélographie (74).

La méningite d'inoculation est assez rare : au maximum quelques centaines de cas ont été publiés, par rapport aux milliers de rachicentèses effectués chaque jour. Mais son pronostic est très grave , c'est dire toute les précautions d'asepsie qui doivent précéder, accompagner et suivre cet acte.

6/ Sang et perfusions contaminées

Le Bacille Pyocyane peut être introduit dans l'organisme par l'intermédiaire de sang ou de produits biologiques d'origine sanguine (32), ((190) et aussi par l'intermédiaire de perfusions contaminées, en général au moment de leur mise en place (58). Parfois aussi le germe est apporté par un liquide de dialyse péritonéale contaminé avant l'emploi, comme ce fut le cas pour STEWART et coll (191).

Fort heureusement ces éventualités restent très rares.

7 / Autres portes d'entrée

Elles sont variées.

On peut toutefois signaler les portes d'entrée oculaires à cause des risques locaux très graves de perte de la vision uni ou même bilatérale. Le bacille pyocyanique pénètre en général dans l'oeil à la faveur d'une petite ulcération cornéenne (68), (213), (90). *Pseudomonas aeruginosa* peut pénétrer dans l'oeil après extraction de corps étranger, véhiculé par une pommade ophtalmique contaminée (116).

Ce risque oculaire existe surtout chez les patients comateux ou curarisés pendant longtemps en réanimation, pour tétanos surtout. Il faut aussi signaler une autre porte d'entrée : l'oreille, où, si l'infection reste le plus souvent localisé, il existe néanmoins des cas de propagation méningée secondaire (100).

8 / Porte d'entrée digestive

Avec la porte d'entrée digestive, nous nous trouvons confrontés avec une alternative : origine endogène ou exogène des germes ?

En effet, il est des cas relativement simples comme celui rapporté par FORKNER (74). Au cours d'une épidémie de gastro entérite, 9 enfants furent trouvés héberger du *Pseudomonas aeruginosa* dans leurs selles. La source de contamination fut retrouvée ; il s'agissait d'un chiffon infecté qui s'était égoutté dans du lait pasteurisé à la laiterie.

De même, SHOOTER et coll (180) ont pu démontrer que des patients qui avaient avalé des aliments ou des médicaments contaminés ont hébergé le *Pseudomonas aeruginosa* dans leurs selles pendant une longue période. Chez l'adulte,

on assiste dans une très grande majorité des cas à un simple transport digestif du germe (37), (180), (182), sans manifestations cliniques, mais ce transport, qui s'accroît en cas d'hospitalisation prolongée, peut être responsable d'une dissémination du germe vers d'autres patients plus débilisés. On peut assister aussi à une auto-infection en cas de diminution des défenses naturelles de l'hôte. BUCK et COOKE (37) ont aussi montré expérimentalement que l'ingestion des *Pseudomonas aeruginosa* simultanément à la prise d'antibiotique (Ampicilline dans ce cas) avait pour résultat une colonisation beaucoup plus rapide et plus durable du tractus digestif du sujet.

D'autre par AGAR a montré de façon très nette que la colonisation des sites cutanés d'un homme isolé en unité stérile se fait à partir des germes fécaux, et que l'apparition de germes résistants à un antibiotique dans les selles précède de peu l'apparition de ces mêmes germes sur les sites cutanés étudiés.

C / Les Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Dans l'organisme, *Pseudomonas aeruginosa* peut se comporter de façons très différentes. Très souvent sa présence n'entraîne aucune manifestation pathologique décelable ; ailleurs, il sera responsable d'infections locales ou loco-régionales, ou enfin d'infections générales ou secondairement généralisées. Les aspects cliniques des infections à *Pseudomonas aeruginosa* apparaissent très variés. Pour donner un exemple, sur 34 observations publiées en 1968, LAFAIX, REY et al (115) démontrent :

- 8 pneumo ou pleuropneumopathies
- 8 entérites
- 7 infections cutanées

- 3 méningites purulentes
- 2 septicémies
- 2 abcès
- 2 otites
- 1 infection urinaire
- 1 fonte purulente de l'oeil.

1/ Les infections locales ou loco régionales

Il faut noter dès maintenant un point important : une infection locale peut être le point de départ d'une bactériémie ou d'une septicémie, mais elle peut aussi être une localisation métastatique consécutive à une bactériémie passée inaperçue. C'est pourquoi nous envisageons dans un premier temps les infections locales ou loco régionales à bacille pyocyanique appareil par appareil, sans essayer de distinguer les infections primaires des localisations secondaires.

a) Appareil cardio vasculaire

Nous avons déjà abordé le problème des phlébites à bacille pyocyanique causées par les catheterismes endoveineux, nous n'y reviendrons pas.

L'endocardite à bacille pyocyanique est très rare : EICHENBERGER et HUMANN (65), en 1964, en retrouvaient 39 cas décrits dans la littérature et y ajoutaient un cas. LACLAU (114) rapportait un autre cas probable d'endocardite en 1962. Sur 41 cas, 12 fois il n'y avait pas de lésion cardiaque préalable, 14 fois une valvulopathie rhumatismale, 10 fois, une lésion congénitale, 5 fois la lésion antérieure n'est pas précisée ; seuls 5 cas ont survécu, c'est dire l'extrême gravité de cette localisation.

Les caractères cliniques de l'endocardite à bacille pyocyanique n'ont en eux même rien de particulier. Ce sont plutôt des signes associés qui pour-

ront orienter le diagnostic bactériologique : existence d'un ecthyma térébrant, ou d'une leucopénie comme dans le cas de EICHENBERGER et HUMAIR, mais le germe est pratiquement toujours retrouvé à l'hémoculture, pourvu qu'on sache répéter cet examen, et à l'étude post mortem.

L'endocardite spontanée siège le plus souvent sur la valve mitrale, parfois à l'orifice aortique. Mais les cas d'endocardites secondaires à des interventions de chirurgie cardiaque se sont multipliées depuis la première observation de TEITEL et FLORMAN en 1960 : il s'agissait d'une endocardite à bacille pyocyanique survenue chez une adolescente de 14 ans, 5 mois après intervention chirurgicale pour persistance du trou de Botal. Devant l'échec du traitement médical et le mauvais état de la malade, les auteurs interviennent et découvrent, dans l'oreillette droite, une soie entourée d'une petite tumeur renfermant une culture pure de *Pseudomonas aeruginosa* ; ils enlèvent alors fil et tumeur. La malade est guérie (196).

LINDE et HEINS (124) ont eux aussi décrit un cas d'endocardite à *Pseudomonas aeruginosa* après intervention pour tétralogie de Fallot chez une enfant de 12 ans, avec pose d'un patch d'Ivalon. . L'évolution devrait être fatale au 27ème jour.

Des péricardites à bacille pyocyanique ont été décrites, isolées ou, plus souvent, associées à d'autres localisations.

b) Appareil respiratoire

Les infections respiratoires à bacille pyocyanique sont fréquentes ; GASCARD, DELBOY et FARISSE (77) l'ont souligné : 16 pour 100 de l'ensemble des pneumopathies d'un service de médecine générale en dix mois ; et le bacille pyocyanique s'attaque avec autant de facilité aux poumons, aux bronches qu'à la plèvre.

1) Quelles que soient les localisations, bronchiques, pulmonaires ou pleurales; les infections respiratoires possèdent des caractères communs : leur extensivité, leur tendance ulcéreuse et nécrotique très destructrice, parfois gangréneuse; en somme un complexe de très haute gravité (76). L'examen anatomo pathologique montre toujours des abcès pyo nécrotiques parti-culiers par :

- leur nombre : il est fréquent d'en trouver 20 à 30 sur les deux poumons (184)

- leur morphologie : ce sont de petits moyers, en pastille, de 3 à 30 mm de diamètre selon les auteurs , de coloration gris vert ou vert foncé, cernés d'un mince liseré hémorragique. Ces abcès sont répartis au niveau de zones congestives limitées.

- leur topographie : la plupart son superficiels, sous-pleuraux, visibles dès l'ouverture du thorax ; mais des coupes systématiques de paren-chyme ont révélé des abcès centraux plus rares.

L'examen microscopique retrouve des foyers de nécrose entourés d'un halo hémorragique, avec des amas de bacilles pyocyaniques dans les tuniques, principalement dans l'adventice des petites artères qui irriguent ces foyers. Il y a nécrose des vaisseaux, les veinules sont thrombosés. HIRSZFELD et coll (92) notent aussi des suffusions némorragiques et de multiples zones d'infarcissement.

GLAZMANN (79) confirme cet aspect caractéristique : il trouve au niveau de la trachée et des bronches de petites ulcérations nécrotiques à fond grisâtre contenant le germe ; les vaisseaux alentour sont souvent thrombosés.

CLEMENT et MILLARD signalent en outre l'existence fréquente d'une pleurésie purulente de voisinage (50).

L'association hémorragie-nécrose des foyers de suppuration de l'appareil respiratoire dus au *Pseudomonas aeruginosa* est frappante : elle n'est pas sans rappeler la lésion spécifique des septicémies, l'ecthyma gangréneux cutané de EHLERS, à tel point que le terme d'ecthyma pulmonaire a été proposé par SITBON.

2) Les aspects de pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* dépendent surtout de leurs circonstances d'apparition :

a) Il existe des formes que nous appellerons de "surinfection médicale"

- . Les infections pulmonaires primitives. LACLAU (114) n'en retrouve que sept cas après une revue attentive de la littérature, et encore "ces localisations primitives paraissent discutables "dit-il" En effet, il nous semble difficile d'éliminer certaines causes qui sont ; elles, primitives : injections médicamenteuses, ponctions exploratrice, inoculation cutanée, brève phase bactériémique.

- . La surinfection respiratoire à bacille pyocyanique survient essentiellement chez des malades souffrant d'encombrement des voies respiratoires. Sur 37 cas d'infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*, GOSLINGS relève 23 cas de bronchite antérieure et 3 cas d'asthme non infecté ; il accuse l'hypersécrétion et les modifications de l'épithélium cilié des bronches de préparer le terrain à la surinfection (80).

- . On connaît aussi la grande facilité avec laquelle les patients atteints de mucoviscidose sont surinfectés par le pyocyanique. On retrouve ici encore la notion d'un terrain fragilisé, avec un mucus modifié, soumis à une antibiothérapie de "couverture systématique" (131) (52).

- . Enfin le *Pseudomonas aeruginosa* peut surinfecter des pneumopathies bactériennes ou virales, ou des condensations pulmonaires survenant après embolie (97). Selon les cas, on observera,

ou une bronchite purulente, ou une pneumopathie abcédante.

b) L'infection en chirurgie thoracique se traduit presque toujours par l'apparition d'une pleurésie purulente au décours d'une intervention.

JAGDSHLAN et FRITZSCHE (99) sur 52 cas observés, dénombrent 43 pleurésies chirurgicales contre seulement 9 pleurésies médicales. Ces pleurésies post opératoires sont graves, sans tendance à la limitation, et souvent fistulisées dans les bronches comme dans l'observation de LEMENAGER, BEZARD et LECHARPENTIER (119). Elles retentissent gravement sur l'état de l'opéré, entraînant souvent la désunion de la plaie opératoire, et altérant profondément un organisme déjà en état de moindre résistance.

Il faut noter que ces pleurésies purulentes nécessitent pour guérir en plus d'une antibiothérapie massive par voie générale, une antibiothérapie par voie locale, associée à un drainage large de la poche.

L'infection en chirurgie peut aussi revêtir l'aspect d'un abcès intraparenchymateux (114).

c) La réanimation respiratoire paie elle aussi un lourd tribut au *Pseudomonas aeruginosa*.

Nous avons déjà envisagé les conditions qui font des services de réanimation respiratoire un terrain d'élection du *Pseudomonas* :

- . services hospitaliers toujours encombrés
- . Grand malades en survie artificielle
- . antibiothérapie massive et systématique
- . actes de petites chirurgie multipliés

De plus, la trachéotomie, geste essentiel en réanimation respiratoire, ouvre l'arbre aérien au germe.

Parmi les malades trachéotomisés, nombreux sont ceux qui présentent des encombrements bronchiques banaux, les atelectasies, incidents non suppuratifs qui ne doivent pas être pris en considération dans les complications infectieuses proprement dites (212) que l'on peut ranger en trois catégories principales :

- . des abcès du poumon ; qui apparaissent radiologiquement comme l'excavation d'un lobe ou d'un segment atelectasié. D'après RAPIN, LISSAC et al (169), ils apparaissent exclusivement chez des malades trachéotomisés ou intubés, en moyenne 10 jours après la trachéotomie. Ils sont souvent associés à une pleurésie purulente, Parfois on peut assister à une vomique.

- . des broncho alvéolites, associant une obstruction bronchique avec hypoventilation et un engoûment infectieux parenchymateux. Ce sont de multiples foyers d'opacités pommelées qui persistent après la désobstruction mécanique des voies aériennes (76).

Pour VIC DUPONT et al (212) ; il semble que dans certains cas il s'agisse de véritables pneumonies. De toute façon, chez ces malades, les échanges gazeux restent assez satisfaisants et l'hypoxémie modérée.

- . Les bronchopneumonies sont plus sévères, avec fièvre très élevées, leucocytose habituellement supérieure à 25 ou 30 000. Cliniquement, on observe surtout une polypnée avec tirage, une cyanose importante. Sur les clichés radiographiques, il existe des opacités multiples à limites floues, bilatérales, occupant la quasi totalité des deux champs pulmonaires.

L'hématose est très profondément perturbée avec hypoxémie et hypercapnie importantes.

Ces complications infectieuses de la réanimation respiratoire surviennent précocément, dans les quinze premiers jours, et plus souvent dans les cinq jours qui suivent l'ouverture de la trachée. Elles

surviennent plus volontiers chez des sujets atteints de tetanos ou en coma toxique que dans les cas de polyradiculonévrites de Guillain et Barré ou de Polyomyélite (212).

. Enfin on peut observer des atteintes pulmonaires au cours des septicémies à bacille pyocyanique. Très souvent, il s'agit de micro abcès, sans évidence clinique, parfois on se retrouvera en présence d'un abcès du poumon, d'une pleurésie purulente ou d'un pyo pneumothorax.

c) Appareil urinaire

Si autrefois la découverte du bacille pyocyanique dans les urines suscitait plus de surprise que d'inquiétude, actuellement ce germe représente un problème majeur dans l'infection urinaire, par sa fréquence croissante et ses complications septiques.

Toutes les publications en effet soulignent sa progression : BAILLET (17) au Centre Médico Chirurgical FOCH, en 1966-1967 trouve le *Pseudomonas aeruginosa* dans 7 % de toutes les urocultures positives. Mais déjà en 1948, YOW (229) trouve ce germe dans 15 % des échantillons d'urine examinés et en 1951, ce chiffre passe à 30 %. Bien sûr ces résultats n'ont qu'une valeur relative, puisqu'ils ne concernent que l'étude d'examen de laboratoire et non pas de cas cliniques, mais ils illustrent bien l'accroissement important de la fréquence avec laquelle *Pseudomonas aeruginosa* est retrouvé dans les urines.

L'infection urinaire est le type même de la surinfection hospitalière en effet, le germe n'est pas trouvé dans les urines lors de l'admission à l'hôpital, ou bien, s'il est trouvé, il est remplacé par la suite par une souche différente, résistante aux antibiotiques (188) Il faut donc admettre que l'origine de l'affection est exogène : le matériel d'endoscopie, les sondes urinaires, les antiseptiques, le personnel médical et infirmier ainsi que l'entourage du malade sont autant de sources de contamination.

La symptomatologie de ces infections urinaires est en général assez peu spécifique. On peut cependant schématiser trois aspects cliniques différents :

1) Parfois l'infection est cliniquement latente, et ne sera révélée que par la découverte du germe au cours d'un examen systématique des urines. Cette bactériurie, même sans pyurie, constitue néanmoins une menace pour l'avenir du malade (188).

- . le risque de pyélonéphrite n'est pas négligeable en l'absence d'un traitement antibiotique efficace.

- . cette bactériurie peut être à l'origine d'une dissémination sanguine de l'infection

2) Souvent l'aspect réalisé est celui d'une infection urinaire banale. On se trouvera alors en présence d'une cystite tenace avec fièvre élevée et oscillante et pyurie importante. Les douleurs pelviennes sont souvent intenses.

En général, ces infections ne posent pas trop de problèmes : elles sont sensibles au traitement et les complications sont exceptionnelles. Mais on peut rencontrer aussi des pyélonéphrites et des abcès périnéphrétiques.

3) Mais le plus souvent il s'agit de cystites tenaces, de pyélites et pyélonéphrites dont les germes banaux du début ont été remplacés par le *Pseudomonas* ou le *Protéus* sous l'influence d'antibiothérapies mal adaptées ; et qui sont souvent entretenues par une stase urinaire chronique dont les obstacles sur les voies excrétrices, les affections prostatiques et les myélopathies avec résidu vésical représentent les grandes étiologies (96). Ces infections comportent un double risque évolutif : le risque de pyélonéphrite aiguë est grand ; et toute bactériémie transitoire peut être à l'origine d'une dissémination de l'infection par voie sanguine.

Ainsi, aucune infection urinaire à bacille pyocyanique ne doit être négligée, qu'elle soit aigüe, chronique ou latente à cause du risque de septicémie qu'elle comporte, septicémie qui peut survenir à l'occasion de la moindre exploration endoscopique, du moindre sondage.

c) Méningites.

Nous devons la première description authentique de méningite à bacille Pycyanique à KOSELL en 1893 : il s'agissait d'une méningite secondaire à une otite moyenne.

Les cas rapportés sont de plus en plus nombreux, et la méningite à *Pseudomonas aeruginosa* ne peut plus être considérée comme exceptionnelle depuis que FORKNER en a relevé 230 cas jusqu'en 1955 (74).

Le pronostic vital de la méningite à Pyocyanique est très sévère si l'on en croit les mémoires les plus importantes :

- . EVANS en 1936 : 39 cas avec 29 morts
- . STANLEY en 1947 : 71 cas avec 48 morts
- . FORKNER en 1957 : 230 cas avec 106 morts.

Il semblerait cependant que la létalité diminue : 67 % pour EVANS, 46 % pour FORKNER.

Suivant le mode de contamination, on peut distinguer (175) :

- les méningites d'inoculation
- les méningites de propagation
- les méningites métastatiques

. Les méningites d'inoculation succèdent à un apport direct du germe dans les espaces sous arachnoïdiens, soit par ponction lombaire, diagnostique, thérapeutique, ou premier temps d'une rachianesthésie ou d'une encéphalographie.

soit par une intervention ou une affection neurochirurgicale.

Les méningites ainsi déterminées sont isolées, en apparence primitives (143, 30, 106, 160).

Les méningites par propagation succèdent le plus souvent à une otite moyenne (100) ; fréquemment il s'agit d'une otorrhée chronique avec poussées successives. Dans d'autres cas, il s'agit de sinusite ou d'intervention sur la face (158).

Le germe peut encore provenir du pharynx ou de la cavité buccale.

Le plus souvent, l'infection se propage le long de veines thrombosées : sinus latéral, sinus pétreux et surtout veines émissaires qui traversent les os du crâne.

. Les méningites métastatiques sont celles dont le germe provient d'un foyer à distance par propagation sanguine à la suite d'une simple bactériémie ou d'une septicémie.

- D'un point de vue clinique, on ne distingue en fait que deux types de méningites :

- . Les méningites primitives en apparence, où la méningite est le seul signe de l'infection à bacille pyocyanique
- . Les méningites secondaires, où la méningite vient compliquer une localisation déjà connue de l'infection ou une septicémie.

Les aspects cliniques seront différents, et le pronostic aussi : pour FORKNER en 1955, la létalité était de 39 % pour les 144 méningites primitives et de 66 % pour les 74 méningites secondaires. Les symptômes de la méningite primitive ne diffèrent guère de ceux des autres méningites à pyogènes (120). L'incubation est souvent courte, 24 à 48 heures, mais dans certains cas, elle peut atteindre 5 à 10 jours.

Le début est habituellement brusque : malaise général, fièvre élevée à 39°, céphalées violentes, parfois des vomissements. La constipation est très inconstante, souvent remplacée par une diarrhée. Le tableau se précise en quel-

ques heures avec apparition des symptômes méningés : raideur de la nuque, KERNIG ; d'obnubilation avec des phases d'agitation psychomotrice et des troubles sphinctériens précoces à type de rétention. L'état général est très altéré avec fièvre élevée et deshydratation.

La PL doit être pratiquée au moindre doute, dès la constatation de symptômes méningés. Elle ramène un liquide trouble, parfois jaunâtre. Ce liquide présente plusieurs caractéristiques :

- il est très riche en Albumine, jusque 1 à 2 g,
- il est riche en fibrine, ce qui expliquerait la tendance au cloisonnement (30)
- il contient de très nombreux éléments, parfois incomptables (6 000 à 12 000), avec une large prédominance de polynucléaires (90 %).
- il est pauvre en éléments bactériens : la mise en évidence du germe en cause est le plus souvent impossible à l'examen direct (9 fois seulement sur 33 cas de ROUSSEL) ; seule la culture permettra d'affirmer la présence de *Pseudomonas aeruginosa*.

- Une numération formule sanguine montrera une hyperleucocytose avec polynucléoses (jusque 99 % de polynucléaires).

Parfois le début est plus progressif, avec une température moins élevée, au départ 38°, et les signes méningés peuvent ne devenir apparents qu'après 3 ou 4 jours.

On pourra penser au bacille pyocyanique, rarement il est vrai, devant des nuances cliniques : la présence distension abdominale, fréquente dans l'infection à pyocyanique, et la fréquence des signes oculaires : diplopie avec strabisme, mydriase, baisse de l'acuité visuelle (175).

L'évolution peut se faire schématiquement suivant trois modes :

- une évolution rapide, parfois foudroyante, en quelques jours, vers la mort avec hyperthermie, coma plus ou moins profond, convulsions et pullulation des germes dans le LCR.

- rarement l'évolution se fera assez rapidement vers la guérison, surtout si le germe est sensible aux antibiotiques utilisés.

- le plus souvent, la méningite va évoluer sur un mode subaigu, pendant des semaines, voire des mois, avec des périodes de rémission puis des rechutes. HUMAIR (96) explique cette évolution par les modifications anatomiques qui se passent au niveau du système nerveux central : la fibrine déposée dans les espaces sous arachnoïdiens provoque des cloisonnements, abritant ainsi des poches de LCR contaminé, qui ne seront pas attaquées par la thérapeutique. Il suffit qu'un de ces cloisonnements se rompe pour entraîner alors une nouvelle infection de tout le LCR et une reprise de la symptomatologie méningée. C'est dire que la plus grande prudence s'impose avant d'affirmer la guérison d'une méningite à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les méningites secondaires apparaissent au cours d'une septicémie ou alors qu'évolue encore un autre foyer localisé d'infection à bacille pyocyanique. Le pronostic est plus grave que celui des atteintes méningées primitives, et leur diagnostic souvent plus délicat au début. En effet le tableau clinique est souvent estompé par l'infection primitive. Le premier signe peut être l'augmentation de la céphalée, l'apparition de torpeur, une raideur de nuque. Mais c'est souvent l'examen systématique qui mettra sur la voie des signes méningés et amènera à pratiquer une ponction lombaire.

Les méningites du nourrisson sont facilement méconnues au début. Bien sur, le tableau réalisé est parfois évocateur avec des signes neurologiques au premier plan (raideur ou crises convulsives) qui amèneront à pratiquer une ponction lombaire, mais beaucoup plus souvent le début est moins net, avec seulement une adynamie, une hypotonie excessive, des troubles oculaires fugaces, des troubles digestifs banaux (91). Ces méningites peuvent être néonatales par infection lors de la traversée de la filière génitale de la mère (35), ou plus tardives, secondaires à une infection de la plaie ombilicale, à une circoncision ou à une infection d'un méningocèle ou d'un spinabifida. Elles seraient plus fréquentes chez le prématuré et le nouveau-né dystrophique. L'évolution est très fréquemment mortelle, mais si l'enfant survit, des séquelles psychomotrices ou une hydrocéphalie avec atrophie cérébrale plus ou moins marquée sont de règle.

Le diagnostic de méningite à *Pseudomonas aeruginosa* repose donc essentiellement sur la culture du liquide céphalo rachidien. On a proposé un moyen élégant de diagnostic (CUTLER et al, cité par LEPINTRE) (120) : l'examen du LCR en lumière ultra violette pour mettre en évidence la fluorescence jaune verdâtre caractéristique du germe.

e) Infections oculaires

Les atteintes oculaires sont connues depuis fort longtemps puisqu'en 1885 une dacryocystite à *Pyocyanique* a déjà été décrite (74) *Pseudomonas aeruginosa* peut exister à l'état plus ou moins saprophyte dans les culs de sac conjonctivaux et proliférer sous certaines conditions locales favorisantes (40).

Les lésions oculaires peuvent ainsi être le fait :

- d'infection pure par développement du germe se trouvant initialement sur place, sur une excoriation cornéenne minime ou à la suite de traitements locaux (antibiotiques-corticoïdes)
- de surinfections post opératoires (14) ou de surinfection de lésions cornéennes.

Les infections oculaires à bacille pyocyanique en fait, se rencontrent surtout dans deux cas : prématurés et nouveaux-nés dystrophiques d'une part et d'autre part, malades en réanimation.

Chez l'adulte en réanimation, lorsque l'occlusion des yeux est rendue impossible par une maladie neurologique (comas profonds, paralysies faciales) ou une curarisation imposée par un tétanos sévère, on observe assez fréquemment des ulcères de la cornée qui évoluent très rapidement vers la nécrose, laissant, au mieux, des taies cornéennes. Mais le germe migre très vite dans les espaces lymphatiques et peut entraîner l'apparition d'une panophtalmie.

VIC DUPONT et coll (213) rapportaient, en 1962, 3 infections oculaires à *Pseudomonas aeruginosa* chez des malades atteints de tétanos, avec trois fois perte de vision de l'oeil, une fois par taie cornéenne étendue et deux fois par fonte purulente.

Alors que chez l'adulte il existe, essentiellement un ulcère de la cornée accompagné par une conjonctivite peu intense, chez les nouveaux nés, il existe un oedème palpebral très prononcé, avec parfois une exophtalmie (34). Les yeux sont fermés et leur ouverture n'est possible qu'avec l'aide d'un écarteur. La conjonctivite est oedémateuse, avec des sécrétions jaunâtres ou légèrement verdâtres en abondance. La cornée, moins résistante que chez l'adulte, est oedémateuse, blanchâtre, parfois même avec une perte de substance plus ou moins étendue. Un hypopion accompagne souvent cette image de kérato conjonctivite. L'évolution se fait rapidement vers la destruction du segment antérieur de l'oeil. ELIACHAR pense lui aussi que la conjonctivite constitue le premier stade de l'infection oculaire à bacille pyocyanique chez le nouveau-né, conjonctivite sans autre particularité clinique que d'être résistante à tous les antibiotiques habituellement utilisés. (69).

Il faut enfin signaler une particularité de l'infection oculaire à *pseudomonas aeruginosa*, c'est que, si la chambre antérieure de l'oeil est très rapidement détruite, l'infection n'a pratiquement pas tendance à se propager vers le vitré et, en général, vers le segment postérieur de l'oeil (39) (34).

Un dernier point semble intéressant à remarquer. FISCHER et ALLEN (73) ont pu établir qu'il existe un parallélisme entre le pouvoir protéolytique de la souche et l'intensité de l'ulcération cornéenne. Peut-être que des substances capables d'inhiber la collagénase du *Pseudomonas aeruginosa* pourraient être utilisées à titre thérapeutique ?

f) Atteintes de la sphère ORL

Les affections à bacille pyocyanique de la sphère ORL sont sans aucun doute dominées par les otites. MONNET, CHASSIGNOL et VAILLAUD (144) sur 90 localisations de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* notent 40 cas d'otite ; mais ils affirment une réputation de bénignité que d'autres auteurs sont loin d'approuver. VAILLAUD et VAILLAUD (202) par exemple dénoncent deux risques évolutifs principaux en l'absence d'un traitement bien conduit :

- localement, l'otorrhée purulente désespérément chronique peut se poursuivre par la nécrose des osselets ou du cartilage du pavillon de l'oreille.

- mais surtout l'infection peut se propager à l'antre, à la région mastoïdienne et aux méninges. FORKNER (74) signale aussi la possibilité d'abcès du cerveau, et de thrombophlébite du sinus latéral. Plus récemment ; JANBON, BERTRAND et al ont rapporté trois cas de méningites à *Pseudomonas aeruginosa* d'inoculation tympanique par sonde thermométrique. (100).

- MONNET, CHASSIGNOL (144) ont rapporté aussi trois cas de rhinite à pyocyanique, dont deux cas de rhinite asphyxiante. On a pu décrire aussi des cas de lésions nécrosantes du larynx et des bronches.

- Ces mêmes auteurs ont trouvé aussi 3 cas de stomatite, tous graves. Dans un cas, il s'agissait d'une stomatite ulcéralive qui a évolué malgré le traitement général vers la nécrose du maxillaire supérieur, puis la mort, vraisemblablement par péricardite purulente. Dans un deuxième cas, la lésion buccale s'est compliquée d'une atteinte des glandes salivaires, sous maxillaire et parotide. Dans leur troisième cas, une sous maxillite s'est fistulisée spontanément. AMIEL et coll (9) avaient insisté sur la fréquence des signes buccaux, et notamment des parotidites et des sous-maxillites dans leur série d'observations d'infection à *Pseudomonas* du nouveau-né.

La parotidite à pyocyanique est d'allure très inflammatoire avec une infiltration rouge et cartonnée. Toute la région cervicale et sous mentale d'un côté est le siège d'une infiltration diffuse et ce n'est que la localisation de l'écoulement purulent qui permettra d'affirmer qu'elle glande est atteinte. FORKNER, dans sa monographie, a pu décrire une amygdalite nécrotico-hémorragique.

g) localisation digestives

Les lésions gastro intestinales dues au *Pseudomonas aeruginosa* ont une morphologie semblable à celles observées sur les autres organes. Il s'agit d'une entérocolite hémorragique et ulcéreuse pouvant parfois aboutir à la nécrose. L'infestation se fait par voie intestinale ou hématogène. Il est bien connu que la souris soumise à une irradiation par rayons X meurt de septicémie à bacille pyocyanique, germe que l'on trouve normalement dans son tube digestif.

Chez l'adulte, l'entérite à Pyocyanique, que l'on observe sous les Tropiques, est souvent confondue avec la fièvre typhoïde : on y observe communément une diarrhée sanglante, une température élevée, des vomissements avec deshydratation, des rashes cutanés et un ictère.

Le *Pseudomonas aeruginosa* se voit aussi attribuer de nombreuses épidémies de diarrhée du nouvea-né. HENDERSON et coll. en rapportent au moins 18 cas authentiques. Il s'agit alors d'une diarrhée sévère, fétide, liquide, souvent accompagnée de vomissements, et pratiquement toujours de deshydratation (89).

Mais le problème du diagnostic étiologique de ces diarrhées est souvent épineux. En effet, les différents auteurs sont loin d'être d'accord sur la fréquence du transport fécal du germe par les sujets sains. Si bien que, s'il est des cas indiscutables (diarrhée sanglante avec présence massive

de *Pseudomonas aeruginosa* à la coproculture), il est de nombreux cas où l'on ne pourra pas se prononcer devant une copro-culture montrant quelques colonies de pyocyanique associé à d'autres germes.

Le *Pseudomonas* touche plus particulièrement le colon, le coecum, l'appendice iléo-caecal ; il est parfois responsable de péritonites, AMIEL, FLEURQUIN et al relèvent dans leur série : un cas d'appendicite nécrotique, plusieurs cas d'ulcérations gastriques et oesophagiennes, de même que des ulcérations du grêle. Ils ont par ailleurs décrit une péritonite biliaire enkystée avec nécrose et ulcération de l'arbre biliaire et de la vésicule. (9).

h) peau et annexes

La principale manifestation cutanée de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* est l'ecthyma térébrant de EHLERS qui l'a décrit en 1890. C'est habituellement une des localisations de la septicémie, et les lésions observées sont si caractéristiques que l'on peut les qualifier de pathognomoniques.

La lésion typique débute comme une macule érythémateuse qui siège souvent dans la zone ano-génitale. Cette macule se transforme rapidement en une vésicule qui contient un liquide opalescent puis opaque, très riche en bacilles pyocyaniques. Cette vésicule peut être isolée ou groupée en placards. Le tissu environnant est inflammatoire et tendu. La rupture de la vésicule laisse apparaître un cratère circulaire, induré, noirâtre et recouvert de croûtes. Il est entouré d'une façon caractéristique par un anneau érythémateux étroit. Le stade vésiculaire peut manquer (74).

Ces lésions apparaissent beaucoup plus être de nature nécrotique, gangréneuse qu'inflammatoire. Elles siègent le plus souvent dans la zone ano-génitale, mais on peut aussi en rencontrer sur le tronc, la face

interne des cuisses, dans la région axillaire. Tantôt de dimension moyenne, de 0,5 à 2 cm elles peuvent être plus grandes en surface et gagner en profondeur, atteignant le tissu cellulaire, l'apo névrose et les muscles sous-jacents. La cicatrisation de ces véritables zones de nécrose est lente et laisse des plaques plus ou moins atrophiques et pigmentées.

Cet aspect s'explique histologiquement par la localisation élective du *Pseudomonas aeruginosa* qui provoque une atteinte vasculaire diffuse, frappant les parois des petits vaisseaux, artères et veines, qui sont envahis par le germe. Il s'y associe une thrombose intravasculaire et des suffusions hémorragiques perivasculaires. Les territoires normalement irrigués par ces vaisseaux sont le siège d'une nécrose hémorragique (205). Ces altérations vasculaires entraînées par le bacille pyocyanique peuvent, lorsqu'elles siègent au niveau des extrémités chez le nourrisson, entraîner une gangrène avec sillon d'élimination sur les doigts ou les orteils (202).

L'aspect d'ecthyma térébrant peut se voir au dehors d'un tableau défini d'infection générale à bacille pyocyanique ; c'est ainsi que MONNET, CHASSIGNOL et VAILLAUD rapportent un cas où un ecthyma térébrant s'est développé au lieu d'application du sparadrap pour maintien d'une sonde gastrique, et un autre cas, au lieu de perfusion en veine épicroténienne (144).

Dans les septicémies graves, un autre aspect de localisation cutanée a été décrit par STRUWE : c'est un érythème en cocarde à évolution centrifuge. Il s'agit de lésions arrondies, prenant d'abord l'aspect d'érythème isolé, puis méritant rapidement son nom de "cocarde" avec un centre blanc, entouré d'une zone rouge. De taille variable, parfois confluents, ces éléments sont souvent multiples, mais un seul élément typique permet d'orienter vers le diagnostic d'infection à bacille pyocyanique (91).

D'autres formes d'atteinte cutanée ont pu être décrites ; zones de cellulite devenant hémorragique et nécrotique ; plaques ou nodules maculo papulaires ronds ou ovales, rosés, de petite taille, le plus souvent situés sur le tronc ; parfois des petechies. (75).

Les muqueuses sont moins souvent atteintes : HERVE a pu observer un enduit grisâtre, d'aspect diphtéroïde sur la face interne de la joue et sur le voile du palais, avec un aspect nécrotique très net (91).

Si ces lésions apparaissent le plus souvent au cours d'un état septicémique, le *Pseudomonas aeruginosa* peut aussi surinfecter des plaies. Il s'attaquera surtout aux pyodermites, aux escarres, aux ulcères de jambe, aux plaies post traumatiques ou post opératoires. Et si le pronostic fonctionnel, L'infection ou la surinfection d'une plaie par le pyocyanique n'offre guère d'aspect clinique particulier, si ce n'est très rarement une coloration bleu vert des pansements, ou, plus souvent peut-être, l'odeur de seringa qui s'en dégage. Mais l'intervention de *Pseudomonas aeruginosa* augmente la durée de cicatrisation de ces plaies, voire même l'arrête complètement. De plus, elle empêche la prise des greffes cutanées. En outre, le germe y est peu accessible aux thérapeutiques générales et nécessite un traitement local complémentaire ; telles sont les conclusions de VILLEDIEU, ALPERINE, et ABBATUCCI à propos de 14 cas de surinfection en pathologie externe (222).

Dans le chapitre des surinfections cutanées, il convient encore de signaler l'omphalite, localisation assez fréquente chez le nouveau-né. On observe une suppuration de la cicatrice ombilicale où le germe est une découverte du prélèvement systématique. Mais cette suppuration localisée peut se compliquer de lymphangite et de septicémie (222).

Le bacille pyocyanique peut s'attaquer aussi aux ongles. Les premières observations d'onyxis à ongles verts avec perionyxis dus à *Pseudomonas aeruginosa* datent de 1944. Ces onychoses ne sont pas rares, il semble que le bacille pyocyanique soit capable d'envahir les ongles dont la résistance a été réduite par une infection fongique ou un traumatisme. (59) Pour certains auteurs la coloration verte est le résultat d'une diffusion du pigment dans l'ongle, à partir d'une lésion de perionyxis à pyocyanique, sans que l'on retrouve le germe lui-même dans l'ongle (192).

Mais là où *Pseudomonas aeruginosa* semble le plus dangereux, c'est quand il surinfecte les brûlures (10). C'est le véritable fléau des services de brûlés. Sa présence sur une brûlure grève le pronostic local, car il empêche toute cicatrisation et toute tentative de greffe cutanée, et surtout le pronostic vital, car il essaime très facilement vers la circulation sanguine ou l'arbre respiratoire, entraînant septicémie ou infection respiratoire.

Sur une brûlure peu étendue, il existe un bactériocycle "physiologique" : la peau et les muqueuses, lorsqu'elles sont saines, hébergent une flore commensale remarquablement constante pour un individu donné; c'est la "bactériostasie". En cas de contact infectant, la tendance naturelle de la peau est d'éliminer les germes étrangers et de retrouver sa propre flore, qualitativement et quantitativement stable. "Ainsi, comme le dit VILAIN (218), si un individu porteur d'une brûlure de gravité moyenne ne reçoit aucune thérapeutique germicide, sa plaie sera rapidement colonisée par les germes commensaux de la peau. Environ trois jours après, le terrain sera devenu idéal pour que s'établisse à son tour le staphylocoque doré ; ce touriste privilégié de la peau. Mais il s'installera pour peu de temps car, dès que commencera la détersion suppurée, il sera contraint de laisser la place aux germes Gram négatifs de la coproflore qui trouveront à ce moment, les meilleures conditions pour se développer. Ensuite lorsque la détersion sera terminée et que le bourgeonnement commencera, le Staphylocoque reviendra à la charge, précédant de peu le retour à la flore normale et aseptique". Mais si le pyocyanique arrive avant son heure, ou s'il reste seul par suite de la disparition des autres germes plus sensibles, il reste maître du terrain.

i) Infections ostéoarticulaires

Elles sont attribuées dans presque tous les cas à une dissémination hémotogène. Elles sont très rares : FORKNER en relève 32 cas dont la moitié chez l'enfant, surtout des nourrissons, où le cordon ombilical et le tube digestif sont les portes d'entrée souvent incriminées (74).

Les arthrites à bacille pyocyannique de l'adulte surviennent presque toujours à la suite d'infections urinaires, surtout après catheterismes, cystostomies et prostatectomies. Le pubis, le sacrum, les articulations coxo-fémorales, le rachis et les genoux sont les endroits les plus fréquemment touchés (74, 96). WORMS (228) a récemment rapporté un cas de spondylodiscite cervicale après septicémie à pyocyannique ; mais VERLIAC pense que ces localisations articulaires ou osseuses surviennent plutôt après une simple bactériémie qu'au cours d'une septicémie (205).

Les signes sont ceux d'une ostéomyélite ou d'une arthrite purulente avec des lésions d'ostéolyse et de destruction de la corticale. Mais à ces infections ostéo articulaires métastatiques, il convient d'ajouter les infections par contamination exogène. FORKNER signale déjà en 1960 un cas d'arthrite du genou après ponction, et les cas réels ne sont certainement pas tous publiés. En effet, la chirurgie osseuse n'échappe pas au *Pseudomonas aeruginosa* (19). Personnellement, nous avons pu suivre un homme atteint d'une ostéite à pyocyannique, du tibia, dans le service du Dr HENRY au Centre Hospitalier de St-Quentin. Cette infection était survenue après une fracture réduite et maintenue avec un fixateur externe. Malgré un traitement local et général, plusieurs interventions pour ablation de sequestres et tentatives de greffes cutanées, l'infection s'est prolongée au moins un an.

j) Pseudomonas aeruginosa et obstétrique

Pseudomonas aeruginosa peut être à l'origine de la contamination du fœtus par sa mère dans la période périnatale. Il peut aussi être responsable d'un avortement infectieux. Ces deux éventualités doivent retenir l'attention, non pas du fait de leur fréquence qui est relativement rare, mais en raison de leur extrême gravité pour le fœtus ou le nouveau né.

FORKNER avait déjà relevé dans la littérature plusieurs cas d'endométrite à pyocyannique du post partum ou du post abortum, parfois compliquées

d'une septicémie fatale (74).

Actuellement, on s'intéresse plutôt à la contamination materno foetale. En effet, la mère peut infecter son foetus in utero, ou au moment de la naissance, par voie sanguine, ou par contamination directe lors de la traversée de la filière pelvi génitale (9, 54). C'est ainsi que l'on peut observer des cas de méningites néo-natales ou de septicémies néo natales(35).

D'autre part, l'infection maternelle, même minime, peut entraîner un avortement, DURIEUX et BRET (60,61) ont particulièrement observé un cas, et en ont tiré une série d'expériences sur le cobaye, montrant que, d'une part l'inoculation intra péritonéale au cobaye gravide d'une culture de *Pseudomonas aeruginosa* entraîne un avortement en moins de 24 heures, et que, d'autre part, l'injection de Pyocyanine, si elle n'entraîne aucune manifestation clinique chez la mère, provoque l'accouchement de foetus mort-nés.

2 / Infections générales : bactériémies et septicémies

La septicémie représente la forme la plus grave de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, mortelle dans plus de deux tiers des cas (149). La septicémie était connue très tôt, mais les publications sont restées rares jusqu'en 1947 (205) :

- en 1896, FINKELSTEIN rapporte le premier cas chez l'adulte,
- en 1899, BRILL et LIBMAN le premier cas chez l'enfant,
- en 1901, WASSERMAN décrit une épidémie de crèches frappant onze nouveaux nés
- en 1897, BARKER, à partir d'études nécropsiques, affirme la corrélation existant entre la septicémie à bacille pyocyanique et les manifestations cutanées décrites par EHLERS puis par HITSCHMAN et KREIBICH sous le nom d'ecthyma gangréneux.

Cependant à partir de 1947, les cas deviennent plus nombreux :

- en 1947, STANLEY en rapporte plusieurs (187)
- en 1948, TURPIN et BOURREL font une revue des cas antérieurement publiés et en trouvent 66 dont 36 chez l'adulte et 30 chez l'enfant (201).

Depuis on peut noter des statistiques provenant de centres hospitaliers :

- 1952	MIRABEL	18 cas
- 1954	MARTIN et coll	10 cas
- 1958	FORKNER	23 cas (75)
- 1961	CURTIN et coll	91 cas en 18 ans. (52)

De ces statistiques, on peut déjà retenir que les septicémies à bacille pyocyanique ne surviennent guère que sur un terrain débile ou débilité, à titre de complication d'une maladie antérieure ou de surinfection (205).

La fréquence actuelle n'est pas négligeable : entre 1963 et 1965, RENOIX et DESPAUX (170) étudient 271 souches de *Pseudomonas*, *Alcaligenes* et *Achromobacter*. Parmi celles-ci 15 souches de *Pseudomonas aeruginosa* proviennent d'hémocultures. VIC DUPONT reprend deux statistiques : Sur 50 hémocultures positives entre 1962 et 1966, il y a 3 bacilles pyocyaniques, et sur 27 cas d'infections iatrogènes sévères, il relève 4 septicémies à *Pyocyanique* (210).

Nous avons déjà vu les différentes portes d'entrée possibles du germe, ainsi que le rôle prépondérant que joue le terrain dans la survenue de la septicémie, aussi n'y reviendrons-nous pas.

Le tableau clinique n'a rien de spécifique : le début peut être brutal, avec frissons, altération de l'état général et élévation thermique ; ou bien il peut être progressif : on est alors en présence d'un petit état infectieux, avec fièvre modérée et irrégulière, quelques troubles digestifs ; état qui

s'aggrave peu à peu.

VERLIAC (205) suivant le groupement des signes, distingue deux formes cliniques : une forme typhoïde avec fièvre élevée en plateau, diarrhée et rate palpable
 .une forme septico pyohémique avec atteinte marquée de l'état général, pâleur et cyanose, et température oscillante.

Il nous donne une description clinique de la phase d'état :

"A l'ordinaire, il s'agit d'un malade sévèrement atteint, souvent prostré, somnolent, parfois agité, pâle, cyanosé, la cyanose étant plus marquée autour de la bouche et aux extrémités, dyspnéique, tachycardique. Son état est inquiétant, des signes digestifs plus ou moins intenses sont habituels : anorexie et diarrhée, parfois diarrhée intense faite de selles fétides, glai-reuses, voire sanglantes. L'abdomen est ballonné, la rate est ordinairement palpable, le foie augmenté de volume. Un ictère n'est pas exceptionnel, s'accompagnant même parfois de signes hémorragiques".

En fait, il s'agit d'un syndrome septicémique à Gram négatif, avec peut-être quelques nuances, comme l'intensité de l'atteinte digestive et la présence d'un ictère.

Le diagnostic étiologique sera fixé bien sûr par l'hémoculture, et même les hémocultures : il faut toujours les répéter. Mais il existe certains signes d'orientation : tout d'abord on peut connaître l'existence d'un foyer infectieux à pyocyanique qui peut être jugé responsable de la dissémination hématogène ou d'une contamination exogène. Ensuite, on peut découvrir des lésions cutanées caractéristiques, voire même pathognomoniques : ecthyma terebrant de EHLERS ou érythème en cocarde. Mais ces manifestations cutanées sont en fait très rares. FORKNER (75) ne retrouve de lésions cutanées que dans 9 cas sur 33. CURTIN (52) confirme cette fréquence peu élevée.

RAPIN, LISSAC et LAMELIN sur 6 septicémies à *Pyocyanique* n'observent aucun cas d'ecthyma gangréneux (169).

Un autre point peut aiguiller le diagnostic étiologique, c'est la découverte d'une leucopénie avec granulopénie, allant jusqu'à l'agranulocytose dans les formes graves. Ces faits sont connus depuis longtemps puisque en 1899 déjà BRILL et LIBMAN s'étonnaient de l'absence du leucocytose dans deux cas de septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*. HIRSZFELD et coll (92), s'appuyant sur des travaux expérimentaux de LINTHICUM, a proposé une explication pathogénique de ces altérations sanguines : il trouve dans de nombreux cas le bacille pyocyanique dans la moelle osseuse, alors même parfois qu'on ne le trouvait pas dans le sang. Il émet donc l'hypothèse d'un effet toxique local du germe, touchant surtout la lignée blanche.

L'anémie est souvent modérée, mais il peut survenir une thrombopénie : ROLLY en 1906 avait déjà noté que l'on pouvait constater des manifestations hémorragiques et des anomalies de la coagulation sanguine au cours des septicémies à bacille pyocyanique.

L'ictère est présent chez 10 à 20 % des malades (107), mais sa pathogénie n'est pas clairement élucidée : en général, on observe simultanément des signes de cholestase et des signes de nécrose hépatocellulaire. L'histologie, dans ces cas, ne révèle qu'une hépatite non spécifique.

L'évolution de la septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* est très grave. La gravité dépend de la virulence du germe, mais surtout de l'état du sujet atteint ; souvent déjà débilité avant l'infection, du mode de contamination, du nombre et de la localisation des foyers métastatiques. En général, en l'absence d'un traitement précoce et efficace, l'évolution se fait vers la mort du fait de l'infection générale ou de métastases septiques, ou bien d'un collapsus.

On peut individualiser une forme un peu particulière, chez l'enfant

du premier âge. La septicémie, là encore, va toucher plus particulièrement les hypotrophiques, les prématurés, les nourrissons déjà traités pour une affection chronique, une hémopathie, ou des brûlures étendues. Elles surviennent presque toujours dans des crèches ou en milieu hospitalier (13).

Le début est généralement rapide. Il est parfois brutal, avec des signes digestifs importants (diarrhée-vomissements), des pauses respiratoires, une cyanose. Plus souvent, il est progressif, avec une température irrégulière. Il peut aussi se faire en deux temps : un court épisode fébrile est suivi d'une amélioration de l'état général et dans un deuxième temps se développe progressivement une infection grave : "comme si l'infection à *Pseudomonas* ou sa dissémination sanguine ne s'était développée qu'à la faveur d'une autre affection ayant créé un terrain favorable à sa prolifération" (50).

Quel que soit le mode de début, à la phase d'état, il existe une symptomatologie riche avec :

- fièvre oscillante ou en plateau (mais il faut signaler au contraire la fréquence d'une hypothermie chez le prématuré (13)
- cyanose, pâleur, subictère,
- troubles digestifs intenses : vomissements, diarrhée glaireuse, voire sanglante,
- altération de l'état général, avec deshydratation, adynamie parfois entrecoupée de crises d'agitation,
- l'abdomen est ballonné, une hépato-spléno-mégalie est la règle
- un signe particulier est très fréquent : l'oedème de la paroi sous ombilicale (205).

Mais chez d'autres enfants, la symptomatologie est plus modeste, et on peut n'observer qu'un tableau de dénutrition progressive avec fièvre modérée

et troubles digestifs banaux;

- Les éruptions cutanées sont très caractéristiques de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, malheureusement elles sont rares, surtout l'authentique ecthyma gangréneux. Parfois, cependant, il arrive que les lésions gangréneuses des téguments constituent le signe principal de l'infection : c'est le "Dermatitis gangrenosa infantum", ulcérations nécrotiques évoluant par poussées. Nous avons déjà signalé que la gangrène des doigts et des orteils avait été rapportée.

- La numération Formule Sanguine montre habituellement une hyperleucocytose avec polynucléose, mais parfois une granulopénie, voire une agranulocytose. C'est alors un signe de mauvais pronostic.

- Le diagnostic étiologique est bien entendu obtenu par l'hémoculture, qu'il faut savoir répéter, et aussi par la mise en évidence du germe dans les multiples localisations métastatiques.

- L'évolution en dehors de tout traitement est rapidement fatale, et, même avec l'antibiothérapie, le pronostic reste très grave.

- La localisation viscérale la plus habituelle est l'atteinte méningée. Parfois même la méningite peut être la première manifestation apparente de l'infection, et se révèle brutalement par des convulsions, des paralysies, un coma ; ou bien évoluer beaucoup plus discrètement. Quel que soit son aspect clinique, la méningite à *Pseudomonas aeruginosa* alourdit le pronostic déjà très sévère de la septicémie.

3 / Le choc septique.

Toute infection à *Pseudomonas aeruginosa*, et a fortiori toute septicémie, peut évoluer à tout moment vers la constitution brutale d'un choc septique, encore appelé choc endotoxinique.

La symptomatologie est assez schématique : (210) : le malade pâlit brusquement et se couvre de sueurs ; il ressent un malaise profond, avec angoisse, mais il demeure parfaitement lucide. Pâleur et sueurs prédominent au niveau des extrémités qui se refroidissent et se cyanosent. Les membres inférieurs, les mains et les avant-bras se couvrent d'un livido. La cyanose est surtout marquée au niveau des ongles, et aussi des oreilles et du nez. Une dyspnée à type de polypnée s'installe tandis que le pouls s'accélère et s'affaiblit. La Tension artérielle s'effondre, avec une maxima inférieure à 8, parallèlement la diurèse se tarit.

Fréquemment il existe une phase prodromique qu'il faudra s'exercer à rechercher chez tout malade exposé au risque de collapsus septique (140) ; en effet, cette phase prodromique constitue le temps thérapeutique optimum. Sa durée est variable, de 30 mn à 3 h. Le frisson est le signe le plus connu ; il doit amener à renforcer la surveillance qui permettra alors de saisir l'augmentation de la fréquence respiratoire, l'accélération du rythme cardiaque et l'ascension thermique alors que la tension artérielle est encore conservée, voire élevée, avant de s'effondrer brutalement en quelques minutes.

Du point de vue du laboratoire, il faut insister sur l'hémoconcentration traduite par l'hématocrite, l'existence d'une acidose métabolique, la baisse du CO_2 total et l'élévation du taux d'acide lactique.

L'hémoculture établira la responsabilité précise du germe ; elle sera généralement positive, mais elle peut demeurer stérile en cas de lyse immédiate des germes déversés dans la circulation (210). Il existe des formes foudroyantes, d'emblée au dessus des possibilités thérapeutiques ; des formes frustrées, simple chute tensionnelle de pronostic favorable ; et surtout de nombreuses formes mortelles imputables à un traitement institué trop tard.

Dans les cas où l'évolution dure suffisamment, certaines complications peuvent apparaître : des complications rénales de deux types :

- . l'insuffisance rénale fonctionnelle, caractérisée par une reprise rapide de la diurèse
- . la néphropathie tubulo interstitielle, moins fréquente mais de pronostic plus sévère.

et des manifestations hémorragiques.

L'explication physiopathologique du choc septique apparaît comme très complexe et certains points en sont encore actuellement controversés. Elle fait intervenir en tout cas d'endotoxine du germe, L'idée d'un phénomène de SCHWARTZMAN local avait déjà été soulevée par KOHLENBRENER et coll en 1958 pour expliquer les manifestations nécrotiques cutanées, en rapport avec des thromboses localisées (111).

Par contre, dans le cas de choc septique, on invoque plutôt le phénomène de SANARELLI-SCHWARTZMAN qui, par la coagulopathie de consommation qu'il entraîne, pourrait expliquer le syndrome hémorragique qui prédomine surtout au niveau des glandes surrénales (130) ; alors que la nécrose corticale rénale serait due à la thrombose des capillaires glomérulaires. (88) Le mécanisme intime de ces lésions demande encore certainement à être précisé, mais le problème, ne serait-ce que par ses retombées thérapeutiques, mérite qu'on s'y arrête.

TRAITEMENT

Devant l'extrême gravité des infections profondes à *Pseudomonas aeruginosa*, on est tenté, au moindre signe évoquant une telle infection, d'instituer un traitement antibiotique massif, précoce et prolongé, mais, il faut le remarquer, très coûteux et non dépourvu de risques.

En fait, on ne devrait concevoir la mise en route du traitement des infections à *Pyocyanique* qu'après un bilan clinique et bactériologique soigneux, avec :

- . Identification de la porte d'entrée du germe ou du mécanisme de contamination, quand cela est possible,
- . Inventaire des différentes localisations de l'infection, dont certaines peuvent nécessiter un traitement particulier (drainage chirurgical d'une collection suppurée, antibiothérapie locale...)
- . Prélèvements aussi nombreux et variés que possible pour mettre en évidence le germe.

Ces démarches peuvent être rapidement faites par le clinicien qui pourra ensuite instituer un traitement d'attente. Pendant ce temps, le laboratoire va pratiquer :

- . L'isolement du germe, qui seul peut confirmer la responsabilité du *Pseudomonas* dans les troubles morbides observés, et qui permettra :
- . L'étude de l'antibiogramme du germe en cause, et, ce qui est préférable, l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques, isolément et en associations, vis-à-vis de ce germe.
- . Le typage du germe, qui aidera parfois à comprendre le mode de contamination ou à découvrir la source de l'infection.

Devant une infection à *Pyocyanique*, quelles sont les armes thérapeutiques disponibles ?

Bien sûr les antibiotiques, mais il existe aussi d'autres possibilités qui, si elle ne sont pas des armes aussi puissantes, n'en peuvent pas moins rendre d'importants services dans certains cas. C'est ainsi que nous parlerons des vaccins et sérums, des bactériophages, des antiseptiques et aussi de la chirurgie.

A / LES ANTIBIOTIQUES

Pseudomonas aeruginosa est un germe naturellement résistant à de nombreux antibiotiques, aussi allons-nous, dans un premier temps, envisager les rapports qui peuvent exister entre les antibiotiques et le germe.

1 / Sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

Nous désignerons sous le nom d'Antibiotique" toute substance manifestant une action antibactérienne empêchant la multiplication des microbes ou entraînant leur destruction, en agissant à l'échelle moléculaire (action à doses faibles) et par un processus particulier (action spécifique) au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie, ou au niveau d'un équilibre physiocochimique"(16).

On sait qu'un antibiotique peut être bactériostatique, c'est-à-dire qu'il bloque toute multiplication du germe, les défenses naturelles de l'organisme assurant alors la destruction et l'élimination du microorganisme. Mais nous avons vu, que dans le cas des infections à *baille pyocyanique*, les défenses naturelles de l'hôte sont souvent déficitaires ; c'est pourquoi il vaudra mieux, dans la mesure du possible s'adresser à un antibiotique bactéricide, c'est à dire qui tue la bactérie. Bien souvent, un même antibiotique est bactériostatique à faible dose, et bactéricide à dose forte ; d'autre part, pour qu'il y ait bactéricidie, il faut que soit respecté un certain temps de contact entre l'antibiotique et le germe. Pour obtenir une efficacité maximum

d'un traitement antibiotique, il faudra donc qu'il soit pratiqué à des doses suffisamment élevées et assez longtemps.

a) Méthodes d'étude de la sensibilité du germe aux différents antibiotiques

. Antibiogramme par la technique des disques.

Cette technique est bien connue et ne demande pas d'explications inutiles. En fait tout revient à observer un phénomène d'inhibition de culture du germe autour d'un disque imprégné de l'antibiotique à tester qui a diffusé dans la gélose. C'est une méthode simple, qui donne des résultats rapidement exploitables par le clinicien, mais qui appelle deux réserves :

- tous les antibiotiques ne diffusent pas de la même façon dans la gélose autour des disques, il apparaît donc nécessaire d'avoir recours à des normes standard pour la lecture et l'interprétation des zones d'inhibition. En outre cette technique ne permet pratiquement pas de comparer l'efficacité de deux antibiotiques différents sur la même souche
- cette technique ne "mesurant" qu'une inhibition de culture elle ne donne seulement qu'une idée du pouvoir bactériostatique de la substance testée.

. Technique de dilution en tube.

On met en présence une quantité donnée de germes avec une solution d'antibiotique répartie dans des tubes suivant une concentration croissante. Si la croissance du germe se poursuit, la concentration en antibiotique n'est pas suffisante, mais si la concentration en antibiotique est suffisante pour inhiber la croissance du germe, on aura déterminé la concentration minimale Inhibitrice ou CMI.

On peut aussi étudier le pouvoir bactéricide de l'antibiotique (ou d'associations d'antibiotiques) ; il suffira alors de pratiquer un repiquage permettant la numération des germes survivant après un temps de contact donné avec l'antibiotique.

Ces techniques sont plus précises et peuvent être d'un grand secours dans l'établissement d'un traitement, malheureusement elles sont complexes et demandent beaucoup plus de temps que l'antibiogramme banal.

Une remarque importante doit être faite : ce sont des études *in vitro*, dans les conditions particulières, qui n'ont que peu de rapport avec la réalité, *in vivo*, où il faut tenir compte des facteurs anatomiques physiopathologiques, pharmacologiques et toxicologiques.

. Associations d'antibiotiques

Nous nous en tiendrons à rappeler quelques définitions :

- Il y a synergie d'action des antibiotiques quand leur association détermine un effet bactériostatique, ou mieux, bactéricide, nettement supérieur aux effets séparés de chaque antibiotique, aux mêmes concentrations.
- Il y a antagonisme lorsqu'on observe des effets inférieurs à ceux de chaque antibiotique considéré isolément
- Il y a indifférence lorsque l'association n'apporte aucun avantage par rapport aux antibiotiques isolés
- Il y a addition si, en associant deux antibiotiques de la même famille, on obtient un effet meilleur que celui donné par chaque produit isolé. L'association se comporte comme si on avait doublé la concentration de l'un des deux antibiotiques.

b) Résultats

Nous citerons quelques études de la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* qui ont été publiées depuis une dizaine d'années. BOURSE en 1956 et CHABBERT & COURTIEU en 1961 font déjà le point (33, 47).

- *Pseudomonas aeruginosa* est pratiquement toujours sensible aux Polymyxines
- Il présente une résistance variable, mais toujours assez grande à la famille des Streptomycines-néomycines, aux tétracyclines et au chloramphénicol.
- une résistance complète vis-à-vis des macrolides et de la pénicilline
- Les sulfamides, *in vitro*, apparaissent comme des agents bactériostatiques intéressants.

Mais la sensibilité du germe aux antibiotiques se modifie et surtout l'apparition de nouveaux antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* a transformé son antibiotype. En 1966, RENOUX & DESPAUX ont publié une statistique portant sur 253 souches de *Pseudomonas aeruginosa* : (170)

- Toujours résistant à :
 - Pénicilline
 - Diméthoxypénicilline
 - Erythromycine
 - Oléandomycine
 - Staphylomycine
 - Pyostacine
 - Rifamycine
- Parmi les antibiotiques fongiques : (en % de souches sensibles)

- Colimycine 91, 4	- Streptomycine 5
- Polymyxine 16	- Novobiocine 5
- Framycétine 16	- Tétracycline 3
- Néomycine 16	- Oxytétracycline 1, 5
- Kanamycine 15	- Diméthylchlortétracycline 5
- Thiophénicol 23	- Aureomycine 2, 5
- Chloramphénicol 10	<u>Nota 3 souches</u> résistaient <i>in vitro</i> à tous ces antibiotiques.

- Parmi les antibiotiques chimiques :

- Thiazomide 30
- Fluradoïne 16
- Adiazine 25

En 1968, CAZABAT étudiait 102 souches (45) :

On constate que la Polymyxine reste toujours active, mais que la Colimycine et la Gentamycine sont très actives(avec une toxicité nettement moindre).

	sensible	limite	résistant	Total
Gentamycine	100	2	0	102
Colimycine	97	1	4	102
Polymyxine	81	11	10	102
Kanamycine	19	19	64	102
Streptomycine	28			102
Terramycine	22			102
Auréomycine	0	1	101	102
Ampicilline	0	0	102	102
Chloramphenicol	0	3	99	102

ATLAN, la m[^]eme année confirme ces chiffres avec cependant une petite différence pour la Streptomycine (12).

Gentamycine 88% sensible ; 11 % limite, 1 résistant

Colistine 99 % sensible; 1 % limite

Streptomycine 21 % sensible; 20 % limite ; 59 % résistant

En 1970, TRAUB et al trouvent aussi plus de 99 % des souches sensibles à la Gentamycine et à la Polymyxine B (199).

Un autre antibiotique d'apparition plus récente est également très actif in vitro contre *Pseudomonas aeruginosa* : la Carbenicilline pour laquelle la majorité des auteurs s'accordent à trouver moins de 30 % de souches résistantes (24, 110, 203).

c) Résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

On sait que l'antibiotique n'induit pas la résistance ; il n'agit que comme agent sélecteur, les souches résistantes se trouvant favorisées en sa présence, mais l'apparition du caractère "résistance à un antibiotique" est un évènement génétique, indépendant de l'antibiotique. Comme les bactéries possèdent deux types de déterminants génétiques : un chromosome unique constituant le noyau de la cellule bactérienne et les épisomes et plasmides, fragments de DNA intracytoplasmiques mais extra chromosomiques ; on décrit actuellement deux supports génétiques possibles dans le déterminisme de la résistance aux antibiotiques :

- un support chromosomique, modifié par mutation
- un support extra chromosomique, susceptible de transfert

. la résistance d'origine chromosomique

C'est le produit d'une mutation ; c'est donc un évènement rare, brusque et discontinu ; la résistance acquise est stable et transmissible héréditairement à la descendance.

. la résistance d'origine extra chromosomique

C'est à partir de 1955 que les Japonais ont observé un accroissement considérable du nombre de *Shigella* résistant simultanément à plusieurs antibiotiques. Cette multirésistance est transférable en bloc, par contact de bactérie à bactérie cultivées en culture mixte ; on voit brutalement apparaître des bactéries résistantes simultanément à plusieurs antibiotiques auxquels

elles étaient initialement sensibles. Un second caractère important est qu'elle est transférable d'une espèce bactérienne à une autre espèce. Cette résistance transférable est due à la présence dans le germe d'un plasmide appelé "facteur de résistance" (facteur R). Il est constitué d'ADN dont la forme est vraisemblablement circulaire. Lors du contact entre une bactérie résistante possédant un facteur R, et une bactérie sensible, le facteur de transfert passera de l'une à l'autre, entraînant avec lui un ou plusieurs des gènes responsables de la résistance. ROE, JONES et LOWBURY (171) ont ainsi pu mettre en évidence un transfert de résistance à la Carbenicilline entre *Pseudomonas aeruginosa* et *E. Coli* présents simultanément sur des brûlures.

Le transfert peut se faire directement par conjugaison (c'est le cas le plus fréquent ; soit indirectement par transduction.

. Le mécanisme de la résistance n'est pas toujours connu.

Il peut être le fait d'une sécrétion d'une exoenzyme par le germe, comme par exemple la Pénicillinase qui ouvre le cycle β lactame des pénicillines. Il existe aussi d'autres enzymes : le Chloramphénicol peut être inactivé par des acetylases. La streptomycine et la Kanamycine par des acetylases et des phosphorylases. Ces enzymes sont, dans la plupart des cas, produites sous l'influence d'un plasmide.

L'importance de la résistance extra chromosomique est très grande : on s'accorde à reconnaître qu'elle est responsable de 80 à 90 % des souches résistantes isolées en clinique. (28).

2 / Quels sont donc en fait les antibiotiques utilisable en clinique

a) la POLYMYXINE B.

Nous avons vu que *Pseudomonas aeruginosa* reste constamment sensible à la Polymyxine B.

La polymyxine a été découverte en 1947. En fait on distingue plusieurs polymyxines A, B, C, D et E. qui sont des polypeptides ne différant que par les groupes aminés qu'ils renferment et par leur degré de toxicité pour l'animal. La Polymyxine B étant la moins toxique, c'est elle qui a été retenue pour l'emploi thérapeutique. Elle est produite par le *Bacillus polymyxa*. C'est un décapeptide cyclique dont le poids moléculaire est 1220.

La Polymyxine B est active contre la majorité des bacilles Gram négatifs. Pour le bacille *Pyocyanique*, la CMI est de l'ordre de 1,2 µg/ml (167).

Le mécanisme d'action de la Polymyxine B est très particulier : elle agit pratiquement comme un désinfectant, par simple contact, que la cellule microbienne soit ou non métaboliquement active (128). La molécule comporte un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe ; elle gène la membrane cytoplasmique et s'insère entre les couches lipidiques et protéiques qui la composent, produisant un clivage de ces couches et rompant ainsi véritablement la membrane, entraînant la mort de la cellule.

La Polymyxine n'est pas absorbée par voie digestive, ce qui obligera à recourir à la voie intra musculaire. On peut l'utiliser aussi per os dans le traitement des infections digestives, en applications locales et en injections intra rachidiennes.

Malheureusement, sa forte toxicité (neurotoxicité et surtout néphrotoxicité) contrebalance son efficacité indéniable sur le bacille *pyocyanique*.

b) la COLISTINE (Commercialisée sous le nom de COLIMYCINE)

Elle a été isolée en 1949/1950 au Japon par KOYAMA. C'est un produit de fermentation de *Aerobacillus Colistinus*, germe voisin de *Bacillus*

polymyxa. C'est aussi un polypeptide complexe dont le poids moléculaire est d'environ 1200. En fait, les chercheurs se sont mis d'accord sur le fait que la Colistine n'est autre que la Polymyxine E. (67).

Le mécanisme d'action de la colistine est le même que celui des autres Polymyxines : activité bactéricide par phénomènes tensioactifs au niveau de la membrane cyto plasmique de la cellule microbienne (128, 157).

In vitro, la Colistine semble un peu moins active que la Polymyxine B (67), mais elle est beaucoup moins toxique. Cependant, dans le cas de fortes doses chez des sujets âgés ou des insuffisants rénaux, on peut voir apparaître des troubles neuro psychiques suivis d'une augmentation du taux de l'urée sanguine. Ces premières manifestations doivent faire abandonner le traitement ou, au moins, adapter la posologie.

La colistine est très peu absorbée par voie digestive, on pourra donc traiter per os les infections intestinales ; pour les infections générales, on utilisera une voie d'administration parentérale. La voie locale est également possible.

c) la GENTAMICINE (commercialisée sous le nom de GENTALINE)

Elle a été isolée en 1963 par WEINSTEIN. Elle est extraite des produits de fermentation d'un Actinomycète : *Micro monospora purpurea*. On la classe dans le groupe des Aminoglucosides, avec les Streptomycines, les Néomycines, les Kanamycines et les Paromomycines.

La Gentamycine a une activité bactéricide pour le *Pseudomonas aeruginosa*, à une dose égale à 2 ou 3 fois sa CMI. Son mode d'action, comme celui des autres aminoglucosides, est très différent de celui des Polymyxines. La Gentamycine intervient au niveau de l'ARN messenger, en interférant avec le mécanisme de translation, provoquant une mauvaise lecture du code. L'ARN messenger continue son activité, mais d'une façon faussée. Les acides Aminés sont alignés et transférés en polypeptides, mais le couple ARN de

transfert Acide Aminé n'est pas correct et ne s'insère pas dans le bon ordre. Il en résulte un polypeptide non fonctionnel et donc une protéine altérée. Le mécanisme entraînant la mort de la cellule bactérienne n'est pas encore connu avec précision. (128)

L'utilisation intensive et abusive de la Gentamycine a permis d'isoler des mutants résistants à cet antibiotique; mais heureusement à l'heure actuelle ces mutants restent assez rares. En ce qui concerne les résistances croisées, la plupart des chercheurs pensent qu'elles sont du type unidirectionnel, c'est-à-dire que la majorité des souches résistant aux autres aminoglycosides (Streptomycine, Kanamycine) demeurent sensibles à la Gentamycine, alors que les souches résistant à la Gentamycine sont pratiquement toujours résistantes à la Streptomycine et à la Kanamycine.

La Gentamycine peut s'utiliser en applications locales, mais on utilise surtout la voie parentérale. Sa toxicité, essentiellement renale et vestibulaire n'est pas très importante ; aux doses habituelles, elle est nulle chez les individus aux reins sains.

d) STREPTOMYCINE - NEOMYCINE - KANAMYCINE

Ces trois antibiotiques appartiennent au même groupe que la Gentamycine. Leur mode d'action est identique. La bacille pyocyanique y est très souvent résistant, mais ils peuvent néanmoins parfois être utiles dans le cadre d'une association d'antibiotiques.

La néomycine ayant une très forte toxicité ne pourra être utilisée qu'en applications locales.

La Streptomycine et la Kanamycine pourront être utilisées par voie générale, mais leur ototoxicité et leur néphrotoxicité imposeront alors une surveillance accrue du traitement.

e) le CHLORAMPHENICOL

Agit au niveau du ribosome en bloquant le transfert des amino acides dans la chaîne polypeptidique en formation, interrompant ainsi la synthèse protéique. Mais il ne lèse pas la cellule ; c'est donc aux doses utilisables en clinique un antibiotique uniquement bactériostatique. Il est parfois efficace sur *Pseudomonas aeruginosa*.

f) TETRACYCLINE

Elle a un mode d'action très peu différent. Seule elle n'est qu'exceptionnellement active sur le bacille pyocyanique, mais elle entre dans la composition d'associations synergiques.

g) la CARBENICILLINE (commercialisée sous le nom de PYOPEN)

C'est un membre assez récent de la gamme des pénicillines semi-synthétiques. C'est la Carboxybenzylpénicilline qui a été synthétisée en 1966. Comme les pénicillines, c'est un antibiotique bactéricide qui agit au niveau de la paroi de la cellule microbienne.

La Carbenicilline a une CMI sur le Pyocyanique en moyenne de 50 à 100 μ g /ml chiffre assez élevé mais qu'il est relativement facile d'obtenir dans le sérum en utilisant des doses très fortes d'antibiotique. En effet, celui-ci n'est pas toxique. De plus, on peut encore augmenter la concentration sérique en utilisant du Probenecide, qui inhibe l'excrétion tubulaire des Pénicillines.

La Carbenicilline n'est pas absorbée quand elle est administrée per os, aussi devra-t-on recourir à une voie parentérale. Elle est excrétée dans les urines.

Au moins 70 % des souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont sensibles à une concentration de 100 μ g/ml (24). Il semble que la résistance soit surtout le fait de mutations chromosomiques et moins de résistance extrachromosomique. De nombreux auteurs, anglo-saxons pour la plupart, ont souligné le risque de sélection de mutants résistants en utilisant la

Carbenicilline seule, surtout dans le cas de brûlures, où la concentration efficace en antibiotique est difficilement atteinte (21).

h) autres antibiotiques utilisés

Nous citerons ici, en dehors de quelques sulfamides, la Rifampicine qui, à doses fortes, peut se montrer efficace dans le traitement des infections généralisées à *Pseudomonas aeruginosa*, surtout en association avec la Colistine. (2).

i) Associations d'antibiotiques

Devant la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques utilisables, et souvent leur toxicité, il était logique de rechercher des associations sinon synergiques, du moins additives, qui permettent de diminuer les doses d'antibiotiques et de limiter la sélection de souches mutantes résistantes.

. POLYMYXINE B - TETRACYCLINES

Cette association, bien qu'utilisée depuis longtemps reste encore très efficace. In vitro, MOREL et FREYMUTH notent que, pour 98 % des souches étudiées, l'association d'Oxytétracycline abaisse nettement la CMI de la Polymyxine B (148).

Les *Pseudomonas* deviennent alors accessibles à des concentrations facilement réalisables chez l'homme, même en cas de posologie réduite, diminuant ainsi le risque toxique. WAISBREN et STRELITZER étaient déjà parvenu à la même conclusion in vitro en 1960 ; ces résultats in vitro ont été confirmés par des études cliniques, notamment VILLEDIEU, ALPERINE et ABBATUCCI ; WAISBREN et LEPLEY dans le cas d'infections générales ; PICARD-LEROY et DEVAUX dans le traitement local des brûlures (225, 222, 224, 164).

. COLISTINE - AMPICILLINE

Il peut exister une synergie Colistine-Ampicilline vis à vis de *Pseudomonas aeruginosa*. A propos d'un résultat favorable dans le traitement d'une septicémie à bacille pyocyanique, ZECH, TRAEGER et FLEURETTE, ont étudié l'action de cette association sur 31 souches, ils ont obtenu :

Indifférence	17 cas
Antagonisme	7 cas
Synergie	6 cas

et un cas où il y avait synergie seulement dans l'effet bactériostatique. (231)

. COLISTINE - TETRACYCLINE

Sur 6 souches partiellement résistantes aux tétracyclines, CHABBERT trouve 6 cas de synergie pour l'association Colistine-Tétracycline. (46)

. COLISTINE - KANAMYCINE

Tandis qu'avec l'association Kanamycine-Colistine, ce même auteur ne trouve que 5 cas d'effet additif et un cas d'antagonisme.

. COLISTINE - GENTAMYCINE

Cette association ne montre aucun effet synergique. En bactériostase comme un bactéricidie, l'effet observé est soit indifférent, soit de type additif (64).

. CARBENICILLINE - GENTAMYCINE

Cette association montre un effet synergique très net, comme c'est habituellement le cas pour les associations de Pénicilline et d'oligo saccharides. En bactériostase, l'effet synergique est net dans 60% des cas et en bactéricidie dans 100 % des cas pour DUVAL et coll (64). De même EICKHOFF trouvait un effet synergique dans au moins 50 % des cas en bactéricidie (66).

. CARBENICILLINE - POLYMYXINE

Cette association ne montre qu'un effet additif, voire parfois légèrement antagoniste (66). Cependant, sur le plan clinique, KLASTERSKY et coll la trouvent efficace dans environ la moitié de leurs infections sévères à *Pseudomonas aeruginosa* (109).

. CARBENICILLINE - COLISTINE

In vitro, DUVAL et coll trouvent que cette association, si l'on considère l'effet bactériostatique, est indifférente (64). Mais, du point de vue bactéricide, elle est habituellement synergique. Ces résultats sont confirmés in vivo

par les publications de PRATT et DUGGER et de STEPHENSON (166, 189).

. CARBENICILLINE - AMPICILLINE

RANGNO et RUEDY ont étudié cette association qu'ils ont trouvée synergique dans la plupart des cas, permettant de diminuer les doses de Carbenicilline. (168).

3 / Conduite pratique de l'antibiothérapie.

Il n'est pas dans notre propos de donner un recueil de recettes suivant les localisations, le terrain etc..., mais plutôt quelques remarques plus générales.

a) Le traitement antibiotique

A notre avis, l'antibiothérapie doit répondre à un certain nombre de nécessités : il faut frapper fort, frapper longtemps, frapper à bon escient, et aussi surveiller le malade et surveiller le germe.

- frapper à bon escient signifie que toutes les infections à *Pseudomonas aeruginosa* ne sont peut-être pas justiciables d'une antibiothérapie. Il est certains cas où le drainage chirurgical d'un abcès sera plus efficace ; où un antiseptique agira mieux sur une petite plaie qu'une grande quantité d'antibiotique non ou mal adapté au germe.

De plus, jamais il ne faut entreprendre une antibiothérapie avant que tout n'ait été mis en oeuvre pour isoler le germe responsable de l'infection : il faut pratiquer, et répéter tous les prélèvements possibles pour isoler le germe et le tester vis à vis des antibiotiques. Mais il faudra savoir ne pas attendre les résultats de l'antibiogramme pour commencer le traitement surtout dans le cas d'infections graves ou pouvant se développer rapidement.

- frapper fort c'est-à-dire avec des doses suffisantes d'antibiotiques, des doses bactéricides. Nous savons que le bacille pyocyanique

s'attaque surtout aux terrains débilités, qui ne pourront souvent tirer parti d'une simple bactériostase. Il faut donc utiliser les doses d'antibiotiques les plus fortes possible compte tenu de la résistance du patient. Ceci évitera la sélection de souches dont la résistance à l'antibiotique utilisé est "limite". D'autre part, il vaudra mieux, dans la plupart des cas, associer au moins deux antibiotiques, si possible synergiques ; cette tactique permettant souvent d'éviter la sélection de souches mutantes résistantes à un antibiotique, et surtout de diminuer les doses d'antibiotiques, toxiques, comme la Polymyxine.

- frapper longtemps signifie que le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Il ne faut pas l'arrêter quand le sujet va mieux, quand la fièvre décroît. C'est alors s'exposer à la rechute ou au passage à la chronicité, comme c'est souvent le cas dans les méningites ou les infections urinaires qu'il faut savoir traiter parfois pendant des mois. L'arrêt du traitement antibiotique est très difficile à décider ; il faudra s'aider du maximum d'arguments cliniques et bactériologiques.

- surveiller le malade, bien entendu. Il faut surveiller l'évolution de la maladie, s'assurer que le traitement entrepris est efficace et le reste. Il faut aussi rechercher les signes traduisant la toxicité de certaines drogues (surveillance audiométrique, surveillance de la fonction rénale), signes qui peuvent nécessiter une adaptation ou un arrêt du traitement. En outre, un traitement antibiotique bactéricide peut parfois être à l'origine d'un collapsus endotoxinique qu'il faudra dépister à temps et traiter rapidement.

- surveiller le germe. En effet, il peut se produire sous l'influence de l'antibiothérapie une sélection de souches résistantes aux antibiotiques utilisés, ou il peut y avoir une augmentation de CMI, ce qui nécessite un ajustement des doses. Enfin, le *Pseudomonas aeruginosa* initial peut parfois être éradiqué complètement et laisser le champ libre à un autre germe de surinfection ; plus souvent il peut s'associer à un autre germe.

b) Problèmes particuliers

. Certains antibiotiques comme la Néomycine ne peuvent être administrés par voie générale à cause de leur trop grande toxicité.

. La majorité des antibiotiques actifs sur le Bacille pyocyanique ont en commun d'être éliminés par voie urinaire. Cela pose d'une façon aiguë le problème du traitement chez l'insuffisant rénal. En effet, chez l'insuffisant rénal, l'excrétion urinaire de ces antibiotiques se fait mal, du moins plus lentement. Donc, les concentrations sériques d'antibiotique sont augmentées, augmentant ainsi les risques toxiques. C'est pourquoi, il faudra réduire les doses et souvent espacer les injections, d'autant plus que l'insuffisance rénale est plus importante.

Certains antibiotiques comme la Pénicilline G ont une action convulsivante quand ils sont mis en contact avec le cortex cérébral, ou qu'ils sont injectés à fortes doses par voie intra rachidienne. Il conviendra de se méfier de ce phénomène lors de l'utilisation intrathécale de Carbenicilline.

B / VACCINS & SERUMS

Nous venons de voir que l'antibiothérapie, si elle est souvent efficace, n'est pas une arme absolue : son maniement est délicat et elle risque toujours de sélectionner des mutants résistants.

Il est donc apparu utile de chercher d'autres moyens de lutte anti-infectieuse ; c'est pourquoi depuis une douzaine d'années des équipes de chercheurs tentent à mettre au point des vaccins et des immuns sérums.

1/ Immuns sérums

Déjà en 1957, ROSENTHAL, MILLICAN et RUST (172) montraient qu'un "facteur" contenu dans la fraction gamma globulines du plasma humain

empêche la mort des souris par infection à *Pseudomonas aeruginosa* quand il est injecté après l'inoculation. Cette protection a été démontrée chez la souris normale, et chez la souris rendue plus susceptible à l'infection par un traitement préalable par la cortisone ou par une brûlure. Ce facteur n'étant pas retrouvé dans le sérum albumine humaine.

En 1962, WAISBREN et LEPLEY rapportent un cas d'endocardite et un cas de papillite rénale nécrosante à *Pseudomonas aeruginosa* guéries par l'association d'antibiotiques et de doses élevées de gamma globulines humaines (227).

En 1970, JONES, ALEXANDER et FISCHER obtiennent du plasma et des globulines hyper immuns par plasmaphérèse de donneurs immunisés à l'aide d'un vaccin polyvalent. Sur cinq patients atteints d'infection grave à bacille Pyocyanique, ils obtiennent trois guérisons par traitement avec le plasma hyper immun. Sur les huit malades traités par les gamma globulines, six furent très améliorés (105).

2/Vaccins

Nous avons étudié dans le premier chapitre les caractères antigéniques de *Pseudomonas aeruginosa*. Il est donc facile d'envisager le principe d'une vaccination contre ce germe.

a) Nature des produits vaccinants

1/ extraits vaccinants

Il s'agit de produits obtenus par lavages répétés de bactéries. JONES prépare cinq fractions de poids moléculaire différent. La fraction F3 qui contiendrait des enzymes de diffusion serait vaccinante. La fraction F 1 aurait aussi une action protectrice (104).

ALMS et BASS (8) préparent un composé APF (Alcohol Precipitated Fraction) de composition gluco proteique, dont l'élément vaccinant serait surtout la partie glucidique.

2/ suspensions bactériennes

Des vaccins efficaces ont été préparés à partir de suspensions de bactéries tuées par la chaleur, le formol ou le phénol (113, 139). Des vaccins de type ont été expérimentés chez l'homme, notamment par ALEXANDER et coll (6, 7) sur des brûlés. Sur 96 patients atteints de brûlures d'une surface supérieure à 20% de la surface corporelle, ayant dépassé le cap du cinquième jour et immunisés par le vaccin, seulement 3 sont morts d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Tandis que sur 128 patients appariés, mais non vaccinés, 22 (soit 18 %) sont morts d'une infection à bacille Pyocyannique.

b) Spécificité des vaccins

Des observations rapportées par les différents auteurs, il apparaît qu'un vaccin préparé à partir d'une souche de *Pseudomonas aeruginosa* donnée est capable de conférer une protection efficace, mais seulement vis-à-vis d'une souche de même type. Il est donc nécessaire d'utiliser un vaccin polyvalent contenant les différents types de Bacille pyocyannique les plus fréquemment rencontrés. En pratique, cela semble réalisable puisque ALEXANDER et Coll dans une étude portant sur plus de 400 souches isolées en clinique humaine, en trouvent 97 % d'un sérotype représenté dans leur vaccin heptavalent (7).

Enfin, on peut rappeler le succès obtenu par DURIEUX et BRET par l'utilisation d'un auto vaccin dans le cas d'une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (62).

C / BACTERIOPHAGES

Les bacilles pyocyanniques isolés dans les produits pathologiques humains se trouvent, pour un grand nombre (mais pas pour tous) très sensibles aux bactériophages. Etant donné les problèmes thérapeutiques posés par les infections chroniques à bacille pyocyannique, la recherche et la production

d'une bactériophage adaptée par sélection se justifie. C'est ce qu'ont réussi BERTOYE et COURTIEU (23). Mais la technique est assez complexe, nécessitant l'isolement de la souche bactérienne, l'isolement de souches pures de bactériophages. Ce traitement, d'autre part, nécessite pratiquement l'abstention de toute antibiothérapie. Cependant, son efficacité paraît certaine dans un tiers des cas résistant au traitement antibiotique. A cause de ces impératifs particuliers, un traitement par phages adaptés ne peut se concevoir que dans le cas d'une infection chronique ou à évolution très lente.

D / AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES

Il existe d'autres moyens thérapeutiques qui sont d'indication plus restreinte, mais qui peuvent avoir leur efficacité.

- Les antiseptiques sont souvent accusés de transporter le bacille Pyocyanique. Il en est certains cependant qui sont actifs. Nous y reviendrons plus bas.

- Certains auteurs ont proposé l'oxygénothérapie hyperbare dans le traitement de pseudarthroses suppurées. Il y aurait action bactériostatique de l'oxygène sous pression et rôle favorisant sur les antibiotiques (83).

- Dans le cas de surinfection d'escarres, il faut s'attacher à supprimer ces escarres, et on utilisera là un matelas "alternating" à gros boudin, ou mieux un lit fluidisé (221).

- La chirurgie peut jouer un grand rôle dans certains types d'infection. S'il existe une ostéomyélite sur matériel de synthèse, il sera souvent nécessaire d'enlever ce matériel, parallèlement à un traitement antibiotique adapté (19). De même, surtout dans des infections urinaires ou des empyèmes, le traitement antibiotique ne pourra agir que s'il y a un bon drainage chirurgical et une excision des tissus non vivants ; de plus

le drain pourra permettre l'instillation in situ de substances antibiotiques (229).

La chirurgie pourra aussi extirper ou lier une veine thrombosée et infectée, porte d'entrée d'une septicémie (101).

E / CAS PARTICULIERS

Nous voudrions ici tenter de synthétiser toutes ces notions thérapeutiques en nous penchant sur quelques problèmes précis : le traitement des infections urinaires, des méningites, des surinfections de plaies et brûlures et des septicémies.

1) Traitement des infections urinaires

Les infections urinaires à *Pseudomonas*, quelle que soit leur gravité posent souvent de très gros problèmes au médecin.

a) le traitement curatif repose essentiellement sur l'antibiothérapie.

Quels antibiotiques utiliser ? Il faut se souvenir que des sulfamides sont parfois actifs, de même que l'acide Nalidixique, du moins in vitro. La Polymyxine B, la Colistine, La Gentamycine et la Carbenicilline sont les drogues les plus efficaces actuellement, mais l'utilisation de la Polymyxine B est à rejeter dans un premier temps à cause de sa grande toxicité. De même en cas d'insuffisance rénale latente ou patente, il faudra utiliser la Colimycine et la Gentamycine avec prudence; La Carbenicilline semble pratiquement dénuée de toxicité et pourra donc être largement utilisée (24, 177, 188). Il semble préférable à notre avis, d'utiliser des associations d'antibiotiques car l'émergence de souches résistantes et fréquentes et l'association de plusieurs germes survient souvent (1).

Ces antibiotiques seront administrés par voie générale. Certains auteurs recommandent de pratiquer des instillations vésicales d'antibiotiques

ou d'antiseptiques chez les malades porteurs de sonde à demeure (188).
Pour notre part, nous proscrivons au maximum le maintien de sondes à demeure.

Le traitement antibiotique devra être prolongé, jusqu'à complète stérilisation des urines et au delà, pour éviter rechutes ou récidives. Dans les formes sévères STEG et ABOULKER se sont trouvés bien d'associer des corticoïdes au traitement antibiotique (188).

b) Mais le traitement chirurgical est parfois indispensable.

Il s'agira parfois de lever un obstacle sur les voies urinaires qui entretient la stase de l'urine et favorise son infection. Il faut penser aussi, quand l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* survient après une manoeuvre instrumentale ou une intervention, à la possibilité d'un foyer suppuré nécessitant un drainage chirurgical.

En fait, le traitement des infections urinaires à bacille Pyocyannique doit être essentiellement prophylactique.

2) Traitement des méningites

Le traitement d'une méningite à bacille pyocyannique est habituellement difficile car :

- La méningite à *Pseudomonas aeruginosa* s'accompagne de production de fibrine qui favorise les cloisonnements et gêne la diffusion des antibiotiques dans le L.C.R.

- De nombreux antibiotiques, administrés par voie générale, traversent mal ou pas du tout la barrière méningée.

Le traitement antibiotique massif devra être entrepris le plus précocement possible avant même d'avoir confirmation de l'espèce microbienne, quitte à rectifier le tir suivant les données de l'antibiogramme. On utilisera surtout la Colimycine par voie générale (elle passe dans le LCR) à des doses importantes, de 3 à 6 millions d'unités par jour chez l'adulte. Au début on pourra injecter la colimycine par voie intrathécale à la dose de 15 à 30 000 unités. La Gentamycine sera utilisée par voie parentérale et aussi par voie intra

rachidienne.

La Carbenicilline passe peu dans le LCR : lorsque la méninge est altérée, le taux dans le LCR ne dépasse pas 15 à 20 % du taux sanguin. Il faudra donc utiliser de très fortes doses par voie intra veineuse (au moins 30 à 40 g par jour) et on pourra prendre le risque d'en injecter de faibles doses (50 mg) par voie intra rachidienne`.

La Polymyxine ne traverse pas la barrière méningée, on pourra l'utiliser en injections intra thécales, de même que la Soframycine. Les Sulfamides, et surtout l'adiazine peuvent s'employer à la dose de 5 à 6 g par jour per os. Pour lutter contre le cloisonnement, certains auteurs ont préconisé l'utilisation de streptokinase ou de streptodornase, mais ces substances peuvent déclencher des chocs importants.

Par contre, la corticothérapie peut rendre de très grands services pour lutter contre la réaction inflammatoire.

L'efficacité du traitement sera jugée (120) :

- sur la baisse de la température et l'amélioration de l'état clinique
- sur la diminution de la leucocytose rachidienne, la disparition de la polynucléose et surtout la disparition du germe à la culture
- sur le retour à la normale de l'EEG

Le traitement devra être poursuivi au moins 8 à 15 jours après la négativation des cultures et le retour de la température à la normale. De plus, après l'arrêt du traitement, il faudra continuer la surveillance du malade: une rechute est toujours possible.

Si les antibiotiques ont amélioré le pronostic des méningites à *Pseudomonas aeruginosa*, la mortalité est toujours très élevée ; et seule une prophylaxie rigoureuse pourrait diminuer la fréquence de ces infections le plus souvent secondaires à une inoculation.

3) Traitement des surinfections superficielles

Nous envisagerons successivement le traitement des surinfections cutanées proprement dites, puis des surinfections des brûlures.

Dans le cas des escarres, le traitement sera surtout prophylactique, mais, une fois l'escarre constituée et surinfectée, il faudra les traiter. VILAIN (221) nous dit : "Ne rien mettre sur l'escarre, surtout pas le malade" ; et il utilise le matelas alternant à gros boudins ou mieux le lit fluidisé qui, même en présence d'une infection caractérisée peut amener la guérison des plaies. Dans certains cas, la chirurgie pourra être utile, pour exciser des tissus nécrosés, ou pour pratiquer des greffes cutanées.

Sur les plaies et les ulcères de jambe surinfectés, il existe autant de "recettes" thérapeutiques que de praticiens ; c'est dire la difficulté de leur traitement. Nous pensons qu'il vaut mieux, en cas d'infection, recourir d'abord à l'utilisation d'antiseptique. Mais tous les auteurs sont loin d'être d'accord sur la sensibilité du germe aux antiseptiques. Il semble toutefois qu'il faille proscrire l'utilisation des ammoniums quaternaires et de l'hexachlorophène qui sont sans action. On pourra essayer l'acide acétique dilué, l'acide borique et des dérivés iodés comme l'alcool iodé ou la Polyvinyl pyrrolidone iodée (commercialisée sous le nom de Betadine). De toute façon, il faudra éviter tous les produits ayant un rôle antiseptique par leur pouvoir oxydant (permanganate, eau oxygénée, hypochlorite) en raison de la biologie très aérobie du bacille *Pyocyanique* (135). En cas d'échec ou d'intolérance à ces antiseptiques, on pourra recourir aux applications locales d'antibiotiques (Polymyxine, Colistine, Gentamycine, Carbenicilline), en sachant bien qu'ils peuvent sélectionner des germes mutants résistants.

Dans le cadre de ces ulcères trainants, la phagothérapie a pu donner de bons résultats.

Le traitement des brûlures surinfectées par *Pseudomonas aeruginosa* est non seulement très difficile, mais lourd de conséquences puisque dans les brûlures étendues, le pronostic vital est en jeu. Nous n'envisagerons pas ici le traitement précoce des brûlés, qui ressort surtout de la réanimation.

La brûlure du second degré réunit un ensemble de conditions particulières : il y a disparition du revêtement cutané protecteur ; le terrain est débilité par la fuite plasmatique très importante ; l'exsudation forme, avec les tissus nécrosés, un terrain très propice au développement des germes, qui trouvent en outre des repaires sous les croûtes et les escarres. Mais, d'autre part, il persiste de petits îlots épidermiques qu'il convient de respecter au maximum car ils seront les points de départ de l'épidermisation de la zone brûlée. Il faudra donc lutter contre la surinfection à bacille Pyocyanique, mais ne pas utiliser de substances trop toxiques pour ces îlots épidermiques fragiles.

Il existe de nombreuses techniques de traitement des brûlures graves, nous ne ferons que citer les plus fréquemment décrites dans la littérature.

Certains utilisent le nitrate d'argent dilué, comme MONAFO et MOYER (141) ; d'autres utilisent un sulfamide : le Sulfamylon (142) ; d'autres la Sulfadiazine argentique (Silver Sulfadiazine), ou le Furazolium chloride. Tous obtiennent des résultats satisfaisants et condamnent les autres techniques.

D'autres équipes utilisent une antibiothérapie locale ou générale : Gentamycine (183), Carbencilline (122-203). Les auteurs français semblent assez satisfaits de l'association Polymyxine-Terramycine : MONTEIL et coll utilisent plutôt une crème tensio-active comportant de la Colimycine et de Néomycine(145).

Mais l'utilisation massive d'antibiotiques sur les brûlures qui a souvent été pratiquée systématiquement aux USA a permis de mettre en évidence l'apparition de mutants résistants ou de phénomènes de transfert de résistance extra chromosomique. D'autre part, l'antibiothérapie par voie générale se heurte à un obstacle : la concentration en antibiotique au niveau de la plaie reste très faible à cause de son caractère vasculaire.

Plus récemment l'apparition de sérums hyperimmuns et de vaccins efficaces a permis d'envisager de renforcer la lutte anti infectieuse. MOYEN,

LESAGE et ROMANO proposent un schéma de protection immunitaire qui semble devoir abaisser nettement la fréquence des infections à bacille pyocyanique (151) :

- une vaccination d'emblée par trois injections intra musculaires espacée de quatre jours, d'une suspension bactérienne contenant les différents types de *Pseudomonas aeruginosa* susceptibles d'infecter le malade.
- des rappels hebdomadaires jusqu'à la cicatrisation des plaies
- une protection passive initiale au moyen de sérums humains hyperimmunisés
- un contrôle de l'efficacité de la protection conférée pourrait être réalisé en dosant périodiquement les anticorps contenus dans le sérum du malade.
- l'isolement et le typage des souches dont le patient peut devenir porteur sont nécessaires pour pouvoir les confronter au sérum du malade.

Nous emprunterons le dernier mot de ce chapitre à R. VILAIN qui conclut ainsi son analyse du Symposium de Milan de 1968 sur le traitement pharmacologique des brûlures : "re~~ten~~ons l'affirmation que l'infection est inévitable. Le nitrate d'argent nous paraît définitivement condamné. La Gentamycine et le sulfamylon avec la sulfadiazine argentique sont les topiques à la mode. Les médicaments anti inflammatoires en sont au stade expérimental. Mais il serait temps que la dynamique de l'infection soit mieux étudiée, de façon à essayer de prévenir l'arrivée du pyocyanique mutant". (22)

4) Traitement des septicémies

Le traitement d'une septicémie à bacille pyocyanique se fait en plusieurs temps. En effet, le plus souvent, les signes cliniques vont permettre de diagnostiquer une septicémie, parfois d'avancer l'hypothèse d'un bacille Gram négatif, mais il faudra ^{attendre} le diagnostic bactériologique qui ne pourra être fait que sur les hémocultures.

Il faut donc, dans un premier temps, pratiquer des hémocultures et des prélèvements au niveau de lésions suspectes d'être une porte d'entrée ou une localisation métastatique. Ces hémocultures devront être répétées systématiquement. Puis il va falloir mettre en route un traitement antibiotique "polyvalent" et bactéricide. On peut utiliser la Colimycine, l'association Céphalosporine-Gentamycine. Il semblerait qu'à l'heure actuelle l'association Gentamycine-Carbenicilline soit la plus efficace contre les bacilles Gram négatifs et surtout le *Pseudomonas aeruginosa*. Bien entendu ces antibiotiques seront administrés en perfusion intra veineuse.

Il va falloir aussi essayer de supprimer le foyer. Parfois, il suffit simplement d'enlever le catheter intra veineux ou la sonde urinaire. On peut aussi être amené à pratiquer la ligature ou l'exérèse chirurgicale d'une veine thrombosée. Dans le cas où plusieurs portes d'entrées sont possibles, il faudra les traiter toutes, surtout chez les malades de réanimation qui ont des catheters, des sondes, une trachéotomie...

Simultanément, il faut assurer l'équilibre hydro électrolytique, surtout chez le nouveau-né qui se deshydrate très vite ; un apport calorique suffisant ; des transfusion de sang pour corriger une éventuelle anémie. Le traitement antibiotique initial sera poursuivi jusqu'à ce qu'on connaisse les résultats de l'antibiogramme du germe, et surtout de l'étude du pouvoir bactéricide. On sera parfois amené alors à l'adapter en fonction des données du laboratoire. Il faudra aussi surveiller l'apparition d'un choc septique et s'il survient, le traiter sans retard. Le traitement du choc infectieux repose sur quatre principes :

- augmenter la masse sanguine circulante (par un remplissage)
- accroître la force de contraction du myocarde
- diminuer les résistances périphériques.
- corriger les troubles métaboliques

L'augmentation de la masse sanguine circulant se fera par une transfusion de sang isogroupe, ou de solutions à grosses molécules. La quantité de liquide nécessaire est très difficile à déterminer ; la mesure de la pression veineuse centrale est alors d'un grand secours.

- . les tonicardiaques seront utilisés essentiellement sous formes de Lanatoside C (Cédilanide), à raison d'une à deux ampoules par voie veineuse toutes les heures ou toutes les deux heures.

- . pour réduire les résistances périphériques, on utilisera la corticothérapie massive sous forme d'hémisuccinate de Methyl prednisolone (Solumedrol) ou d'hémisuccinate d'hydrocortisone à une posologie de l'ordre de 50 mg par kg de poids corporel et par jour (140).

- . Dans certains cas particuliers, on pourra être amenés à utiliser l'Isoproterenol (Isuprel), mais il nécessite une surveillance électrocardiographique constante étant donné le risque de troubles du rythme cardiaque.

- . La correction des troubles métaboliques va de pair avec les gestes thérapeutiques précédents

- La correction d'une acidose métabolique est liée au rétablissement des conditions hémodynamiques beaucoup plus qu'à l'utilisation de substances tampon.

- . Il est souvent nécessaire de recourir aux méthodes d'épuration extra-rénale pour paillier l'insuffisance rénale.

- . Le traitement des troubles de la coagulation est encore mal codifié. Certains proposent l'exsanguino-transfusion. L'héparine à faible dose serait d'un emploi plus logique.

La durée du traitement d'une septicémie à bacille pyocyanique est variable suivant les cas. Schématiquement, on l'interrompt lorsque l'apyrexie est nette depuis au moins une semaine et lorsque l'on est certain de l'absence de tout foyer primitif ou métastatique résiduel. Elle varie entre 3 et 5 semaines en moyenne.

Malgré les efforts thérapeutiques, le pronostic des septicémies à *Pseudomonas aeruginosa* est redoutable : la mortalité globale se situe entre 50 et 80 % des cas.

EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* est un problème d'actualité. En effet, il serait très profitable aux médecins de savoir d'où vient le germe, où il se cache dans un service, comment il colonise un malade. Y a-t-il beaucoup de porteurs sains, le retrouve-t-on dans un gîte plutôt que dans un autre ? Autant de réponses qui permettraient, nous en sommes persuadés, de lutter plus efficacement contre ce fléau hospitalier qu'est le bacille pyocyanique.

Une fois que l'épidémie hospitalière est survenue, il est nécessaire de pratiquer des recherches épidémiologiques pour suivre le germe, savoir d'où il vient, savoir où le trouver pour le détruire. On va donc typer ce germe avec le maximum de précision, et le rechercher partout dans le service contaminé. Nous allons envisager d'abord rapidement quelques problèmes techniques concernant les prélèvements à faire, puis l'étude des différentes méthodes de typage du germe : sérotypie, pyocinotypie et lysotypie, pour terminer par l'étude des problèmes épidémiologiques posés par l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

A / PRELEVEMENTS

Pour retrouver la source et les vecteurs d'une contamination par le bacille Pyocyanique, il faut le rechercher d'abord sur les patients hospitalisés. On pratiquera donc des prélèvements :

- . au niveau des différents foyers d'infection
- . au niveau d'un éventuel orifice de trachéotomie
- . au niveau des narines
- . On pratiquera aussi des coprocultures ou des écouvillonnages rectaux. Pour les membres du personnel médical ou para médical, on peut pra-

systématiquement un prélèvement nasal et une coproculture, ainsi que des prélèvements au niveau des blouses, des tabliers et des mains.

Dans le service même, on fera des prélèvements sur les surfaces, et surtout dans les endroits humides : adduction et évacuation d'eau, stérile ou non, lavabos, éviers. Il conviendra aussi de pratiquer des prélèvements d'air et de poussières.

D'un point de vue technique, le prélèvement dans un endroit humide se fait avec un écouvillon stérile sec. Pour les surfaces sèches, l'écouvillon est préalablement humecté avec du bouillon nutritif, ou alors on pratique le "scotch-test". Pour les mains on peut procéder par application directe des extrémités digitales sur une gélose nutritive, ou rincer les mains avec du bouillon que l'on ensemence ensuite sur le milieu de culture adéquat. Sur les étoffes, on peut appliquer directement une surface de gélose nutritive (48). Pour l'étude de la contamination aérienne, on dispose de nombreux procédés que l'on peut schématiser (49) :

- . Technique de sédimentation simple, qui consiste à laisser exposée une (ou plusieurs) boîte de Pétri contenant un milieu nutritif. C'est la plus mauvaise technique car les bacilles Gram négatifs sédimentent très lentement et elle est vite mise en faillite si la contamination aérienne n'est pas massive.

- . Technique de centrifugation : on accélère la sédimentation par l'utilisation de la force centrifuge. Les germes sont projetés sur le milieu de culture.

- . Technique de filtration où on fait passer l'air à travers des bourres de coton soluble (PASTEUR) ou plutôt actuellement des filtres millipores qui sont ensuite déposés sur un milieu nutritif.

- . Technique par barbotage : un dispositif aspirant fait barboter un volume d'air donné dans un liquide stérile, nutritif ou non, mais qui devra assurer la survie des germes pendant le laps de temps nécessaire aux opérations de prélèvement.

. Méthodes par choc : un jet d'air prélevé arrive avec une grande puissance sur une surface résistante, permettant ainsi aux grosses particules de se désagréger. Les germes sont recueillis soit en milieu liquide, soit en milieu solide. L'appareil type est le collecteur à fente de BOURDILLON.

. Appareils utilisant la précipitation électrostatique : il y a un déplacement des particules chargées dans un champ électrique. L'hydro-aéroscope de MAISONNET associe un criblage des particules, une précipitation électrostatique et un piégeage en milieu liquide.

Une fois le prélèvement effectué, on ensemence un milieu nutritif, le plus souvent sélectif lorsqu'on recherche le *Pseudomonas aeruginosa*. L'un des plus connu est le milieu au Cetrimide, qui inhibe la croissance de la plupart des autres germes. Pour les produits pathologiques, il faut cependant pratiquer un examen direct car il existe souvent des différences assez importantes de vitesse de croissance des différents germes et seul cet examen direct pourra donner un aspect quantitatif à une éventuelle association (par exemple *Proteus* et *Pyocyanique*). Dès que les germes auront poussé, il faudra les isoler et les reconnaître par leurs caractères cultureux et métaboliques, puis typer les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ainsi mises en évidence.

B / METHODES DE TYPAGE

1/ Etude des techniques

Il faut tout de suite rejeter l'antibiogramme qui ne permet pas de comparer les souches dans un but épidémiologique (81, 146).

a) La Pyocinotypie

Les pyocines sont des bactériocines produites par les *Pseudomonas*, et surtout *Pseudomonas aeruginosa*. Elles sont libérées dans les milieux de culture et mises en évidence par l'action uniquement létale qu'elle

exercent sur d'autres bactéries. Une pyocine est inactive sur sa propre souche productrice et possède généralement un spectre d'action étroit et assez spécifique. Cette notion, ainsi que la fréquence de la propriété bactériocinogène chez le *Pseudomonas aeruginosa* ont conduit à employer la recherche de la pyocinogénie ou les pyocines elles-mêmes comme marqueurs épidémiologiques.

La pyocinotypie ("pyocine-typing" des anglo-saxons) est une pyocinogénotype, où les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont définies par la présence ou l'absence de la propriété bactériocinogène et par leur spectre d'activité sur une gamme de souches détectrices de référence. La méthode inverse, qui consiste à soumettre la culture étudiée à l'action d'un ensemble de cultures pyocinogènes, ne semble pas jusqu'à présent, avoir été utilisée en épidémiologie (215). C'est HOLLOWAY qui en 1960 a appliqué le premier la pyocinotypie à l'épidémiologie des infections hospitalières à *Pseudomonas aeruginosa*. Depuis 1964, deux méthodes de pyocinotypie ont été développées indépendamment et appliquées : celle de DARRELL et WAHBA et celle de GILLIES et GOVAN.

. / La méthode de DARRELL et WAHBA (53)

Elle a été largement utilisée en épidémiologie, souvent conjointement avec la sérotypie. Elle est basée sur l'emploi de douze cultures indicatrices qui sont des souches de *Pseudomonas aeruginosa* dont la sensibilité ou la résistance aux pyocines libérées par les souches étudiées permet de définir 10 pyocinotypes (A, B, C, D, F1, G, K, L; O. P) et un groupe de cultures non typables (NT). La technique s'inspire de celle de la colicinotypie mise au point par ABBOTT et SHANNON. On utilise le milieu de WAHBA qui contient des substances inhibitrices des protéases microbiennes dont on connaît l'action destructrice sur certaines pyocines. Ce milieu, réparti en boîtes de Pétri est inoculé avec la souche microbienne étudiée, sous forme d'une strie médiane unique, incubé 24 heures à 37° C puis placé à +4°C pendant 4 heures. La culture est alors stérilisée une première fois par les vapeurs de chloroforme pendant une heure, elle est enlevée ensuite par raclage de la colonie

avec une lamelle de verre. Après une nouvelle stérilisation par le chloroforme pendant 30 mn, les douze cultures indicatrices sont ensemencées en stries parallèles, perpendiculairement à l'emplacement de la culture productrice étudiée. Les résultats, inhibition ou croissance normale des souches indicatrices) sont lus après une nouvelle incubation de 16 heures à 37°C.

70 % des souches typables se répartissent en quatre pyocinotypes A, B, D et F. De plus, la sérotypie effectuée conjointement avec la pyocinotypie montre l'existence d'une relation entre les pyocinotypes et certains sérotypes. L'emploi d'un système complexe de détermination, sur la base de 10 pyocinotypes et de 14 sérotypes, permet de distinguer 22 séro-pyocinotypes distincts.

Des modifications techniques ont été pratiquées depuis, notamment par BERGAN, qui permettent de tester simultanément neuf à douze souches simultanément.

La pyocinotypie a été appliquée, seule ou associée à la lysotypie et à la sérotypie, à l'étude des infections à bacille pyocyanique, en grande Bretagne par AYLIFFE et coll, (15), SHOOTER et coll (182), TENNE et coll (198) et aux Etats Unis par ZABRANSKY et DAY, et par FIERER et coll avec des résultats très intéressants (230, 71).

. / La méthode de GILLIES ET GOVAN (78)

Elle repose sur les mêmes principes, mais elle en diffère sur plusieurs points. Elle comporte huit cultures indicatrices (au lieu de 12), et le milieu d'épreuve est différent. L'incubation de la culture productrice, ensemencée en strie unique, se fait à 32°C pendant 14 heures, Après raclage et double stérilisation par le chloroforme, les cultures indicatrices sont ensemencées perpendiculairement. La lecture se fait après une incubation de 18 heures à 37°C.

Ces différences de technique permettent, selon GILLIES et GOVAN, de détecter la pyocinogénie chez des souches qui sont classées par la technique de WAHBA, dans le groupe des cultures non productrices. Cette méthode a permis à ses auteurs de distinguer parmi 3227 souches, 36 pyocinotypes dont 15 se sont révélés particulièrement fréquents dans les hôpitaux d'Edimbourg. Cette technique a aussi été utilisée avec succès en Grande Bretagne par NEW-SOM (156), aux USA par SHULMAN et coll (183), au Canada par RANGNO et RUEDY (168), et SMITH et TUFFNELL (186) en Australie par BELL et SMITH (21), en Israël par ZIV et coll (232) et en Belgique par MILLET (138).

b) La Lysotypie

Contrairement à d'autres lysotypies comme celles des Staphylocoques ou de Salmonella typhi, il n'existe pas de technique standardisée utilisant des bactériophages et des souches bactériennes de référence, et dont l'emploi ait fait l'objet d'un accord international. Cependant, certains phages sont inclus dans différents schémas de lysotypie.

C'est WARNER qui a publié le premier travail d'ensemble concernant les étapes et les difficultés d'une lysotypie de Pseudomonas aeruginosa par des bactériophages de lysogénie (226).

D'autres équipes ont également établi et expérimenté divers schémas de lysotypie basés sur l'emploi de bactériophages de lysogénie ou de phages isolés des milieux naturels. On peut ainsi citer : DON et VAN den ENDE (57), GOULD et Mc LEOD (82), POSTIC et FINLAND (165), HOFFE et DRAKE (93), GRUN, PILLICH et HEYN (86). Nous nous limiterons à exposer quatre techniques de lysotypie parmi les plus récentes : celle de FAVLATOU et KAKLAMANI (1962), celle de MEITERT (1965), celle de SUTTER et coll (1965) et celle de LINDBERG et coll (1964).

Quel que soit le schéma envisagé, il existe deux points d'accord : une lysotypie du bacille Pyocyanique est possible, et une concordance satisfaisante existe très souvent entre les résultats de la lysotypie et les données épidémiologiques (215).

Mais la lysogénie des cultures et une certaine instabilité des lysotypes constituent deux difficultés importantes.

La propriété lysogène est extrêmement répandue chez *Pseudomonas aeruginosa*, et les souches polylysogènes ne sont pas rares : elles peuvent libérer plusieurs bactériophages différents (179).

Les variations de la sensibilité des cultures aux bactériophages sont pas une règle générale. On a pu incriminer un délai trop long entre la primoculture et la lysotypie, ou l'emploi de méthodes défectueuses de conservation des cultures au laboratoire. Deux autres causes de variations doivent être prises en considération :

- la lysogénie, dont le rôle est certainement aussi important que dans d'autres lysotypies
- l'éventualité de variations des lysotypes consécutives au transfert de facteur de la résistance multiple aux antibiotiques. On sait qu'une souche de *Pseudomonas aeruginosa* a la possibilité d'acquérir le facteur R à partir d'une entérobactérie donatrice.

./ Lysotypie de PAVLATOU et KAKLAMINI (161).

Utilisant douze bactériophages isolés d'eau d'égout ou provenant de bactéries lysogènes, ce schéma de lysotypie distingue 12 lysotypes. La multiplication des bactériophages se fait en eau peptonée, la sensibilité des cultures microbiennes aux phages est testée sur un milieu gélosé peptoné à 37°C. Ces mêmes auteurs, dans une étude particulière de la stabilité des lysotypes (162) ont trouvé une faible proportion de souches pouvant présenter des modifications de leur lysotype au cours de la conservation au laboratoire, ou après inoculation à l'animal. En outre, l'action des antibiotiques *in vivo* et *in vitro* (Polymyxine) a été considéré comme un facteur possible de variation. Ces auteurs concluent donc ; d'un point de vue pratique, qu'il y a intérêt à procéder à l'isolement de la souche le plus tôt possible, avant l'administration des antibiotiques et à la lysotypie aussitôt après l'isolement.

Plusieurs des bactériophages de PAVLATOU sont inclus dans la série de phages employés par SUTTER aux USA.

. / Système de MEITERT (133)

Ce système comporte 13 bactériophages de lysogénie. Les dix premiers définissent 10 groupes bactériophagiques qui sont subdivisés en lysotypes proprement dits. C'est ainsi que le groupe 1 réunit des souches sensibles au phage N° 1 et qui sont réparties entre les lysotypes 1a, 1b, 1c, 1d, etc... suivant leur sensibilité aux autres bactériophages ; les souches des groupes 2 à 10 se distribuent en lysotypes suivant le même principe. Les trois derniers bactériophages (n°11, 12 et 13) permettent de subdiviser certains lysotypes en sous lysotypes ; de plus, un groupe particulier réunit les souches de *Pseudomonas aeruginosa* insensibles aux dix premiers bactériophages et lysées par l'un ou l'autre de ces trois derniers phages.

La lysotypie est effectuée avec une culture jeune de bacille *Pyocyanique* étalée sur un milieu gélosé au bouillon réparti en boîte de Pétri ; après une pré-incubation de 30 minutes à 37°C, les bactériophages non dilués sont déposés à la surface du milieu et les préparations sont incubées à 37° C.

La stabilité des lysotypes ainsi déterminée a été étudiée. D'une part des lysotypies effectuées avant et après passage chez la souris ont montré une bonne conservation in vivo des caractéristiques lysotypiques de souches étudiées. D'autre part la conservation des souches au laboratoire en culot de gélose n'a pas mis en évidence de variation importante de lysotypes.

Cette méthode de lysotypie a été éprouvée à l'Institut Cantacuzino de Bucarest sur de nombreuses souches. Entre 1959 et 1965 le lysotype 4a prédominait largement parmi les souches d'origine humaine étudiées, devant les lysotypes 1a, 1b, 3f... Tandis qu'en 1967-1968, parmi les souches d'origine humaine et animale étudiées, le lysotype 1a prédominait dans les deux cas (134). Cette lysotypie a, dans un deuxième temps, été associée à la sérotypie : chaque sérotype peut être divisé en plusieurs lysotypes, ce qui accroît considérablement les possibilités de l'enquête épidémiologique.

. / Lysotypie selon SUTTER, HURST et FENNELL (195)

Cette méthode se distingue des autres essentiellement par le choix des bactériophages et surtout par les conditions dans lesquelles est réalisée la lysotypie. Le schéma de lysotypie est constitué de 18 bactériophages qui ont été retenus parmi une série comprenant 13 phages déjà étudiés par POSTIC et FINLAND, 10 phages isolés par PAVLATOU et 5 provenant du Central Public Health Laboratory de COLINDALE. Le milieu utilisé pour la multiplication des bactériophages est le milieu SL, milieu synthétique au lactate de sodium ; pour la lysotypie on utilise le milieu SLA qui est un milieu SL gélosé. Les bactériophages sont conservés en milieu SL et sont utilisés à la dilution limite, c'est à dire la dilution donnant la lyse confluyente. Le "Typingset" de base comprend les phages P2, P6, P7, P9, P10, P12, C1, C3, C4, C6, C7, C9, C21, C22, auxquels sont venus s'ajouter H116, de HOFF et DRAKE et six phages de la série de LINDBERG.

La lysotypie est effectuée à 37°C et les réactions lytiques sont classées en "fortes" ou "faibles".

Les lysotypes sont désignés par application des mêmes règles que celles de la lysotypie des Staphylocoques.

Dans une première étude réalisée à San Francisco et portant sur 317 souches, SUTTER et coll ont individualisé 87 lysotypes et ont constaté que 86% des souches étaient lysotypables. D'autre part, les lysotypes dans la plupart des cas n'étaient pas modifiés après 3 mois de délai. Dans des publications ultérieures, cette équipe a exposé les indications fournies par l'application de son système de lysotypie à l'étude de l'infection à bacille pyocyanique chez les brûlés et du délai de survie de souches pathogènes de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'environnement hospitalier (194).

. / Le système de LINDBERG et coll (123)

LINDBERG et ses collaborateurs ont sélectionné une série de quinze bactériophages (à partir d'une collection de 95 phages d'origines diverses).

définis par leur propriété antigénique et leur spectre d'action. La méthode a été appliquée à l'épidémiologie et au contrôle de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans un Centre de traitement des brûlés (122).

En Grande Bretagne, la technique de lysotypie employée au Cross Infection Laboratory de Colindale utilise 18 bactériophages dont 17 sont des bactériophages de LINDBERG et le dernier est un phage de lysogénie isolé à Colindale. Les bactériophages sont employés à la dilution limite et, si nécessaire, à une dilution cent fois plus forte. La lysotypie est effectuée sur un milieu gélosé ensemencé avec une culture jeune de *Pseudomonas aeruginosa* ; la température d'incubation est de 30°C. Cette lysotypie a été appliquée à l'analyse des infections post opératoires: appareil respiratoire (163), oculaires (14) et neurochirurgicales (15). D'autre part, SHOOTER et coll (182) ont essayé avec ces phages, de déterminer la fréquence du transport fécal de *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients hospitalisés dans un service de chirurgie, et d'apprécier l'importance de ce transport dans le déclenchement et la dissémination des infections hospitalières. En outre, SHOOTER, COOKE et GAYA (180) ont utilisé cette technique pour déterminer si les aliments et les médicaments ne pouvaient pas être une source de souches de *Pseudomonas aeruginosa* hospitalières. Nous y reviendrons plus loin.

En Suède, SJOBERG et LINDBERG utilisent 18 bactériophages de la série de LINDBERG et coll. L'examen de 790 souches isolées en milieu hospitalier a montré que 91 % d'entre elles étaient lysotypables et 160 lysotypes différents ont pu être individualisés. (185).

En France, la lysotypie de *Pseudomonas aeruginosa* est pratiquée dans le service des Bactériophages de l'Institut Pasteur depuis 1965. Au début ce service a utilisé une première série de phages provenant de sa collection. Depuis 1967, il utilise les 17 phages de LINDBERG qui sont utilisés à Colindale et 13 bactériophages isolés à Paris et actifs sur des souches insensibles aux phages précédents. La lysotypie est faite avec deux dilutions de chaque bactériophage : la dilution limite et une concentration cent fois plus forte ; la technique est celle utilisée pour la lysotypie de *S. typhi*.

Jusqu'en 1969, plus de 650 souches de *Pseudomonas aeruginosa* avaient été typées : 98 % se sont révélées lysotypables (215).

La multiplicité des lysotypes des souches qui proviennent d'endémies évoluant dans des services hospitaliers fortement contaminés contraste avec l'uniformité lysotypique des souches isolées au cours d'épidémie. Ce schéma de lysotypie a été employé récemment par ROUQUES, VIEU et al pour aborder l'épidémiologie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* survenues en 1968 dans un Centre D'Épuration Extra Rénale : l'origine endogène des contaminations du liquide de dialyse péritonéale a pu être prouvée et ce mode de contamination est apparu comme la cause la plus fréquente de ces infections (174).

c) Sérotypie

Dès 1947, BOIVIN et coll avaient réussi à isoler une substance antigénique de *Pseudomonas aeruginosa*, de nature glucidolipidique, et ils avaient déjà été frappés par la spécificité de type de ces antigènes. En 1948, MAYR-HARTING montrait que les souches traitées par l'éthanol devenaient inagglutinables. Mais il fallait attendre 1957 pour que HABS décrive le mécanisme de l'agglutination. Elle utilisait des suspensions de bactéries vivantes pour la production de sérums immuns. Puis, en mettant en contact une culture vivante de bacille Pyocyane avec le sérum, elle observait (87) :

- à une dilution faible, une agglutination lâche, d'aspect floconneux, de type muqueux,
- si on chauffait à 56° C pendant 1 heure, les choses étaient à peu près identiques
- si on chauffait à 100°C pendant 30 minutes, les souches n'étaient plus agglutinables
- si on chauffait plus fort, il se produisait une agglutination fine, homogène, de type "O"

L'antigène "O" thermostable était ainsi mis en évidence de façon nette. HOMMA d'ailleurs devait montrer que le titre d'agglutination augmentait avec la durée du chauffage.

Cet antigène "O", thermostable, serait représenté par la paroi bactérienne.

Il faut signaler aussi la possibilité d'une sérotypie basée sur l'antigène "H", flagellaire, puisque le bacille pyocyanique possède un flagelle. KLEINMAIER a réussi à préparer un sérum anti-H en saturant un sérum total par des antigènes en saturant un sérum total par des antigènes "O". Il a pu ainsi montrer l'existence d'une cinquantaine de sérotypes "H", et l'absence de corrélation entre les sérotypes "O" et "H".

L'antigène "O" a été isolé et étudié. Il s'agit d'un lipopolysaccharide très souvent associé à des nucléoprotéines; mais ces nucléoprotéines proviendraient d'une autolyse bactérienne.

Le système de sérotypie de HABS repose sur la différenciation de 12 groupes différents. Par la suite, on a ajouté un sérotype isolé par SANDVICK, puis VERON en 1961 a distingué 3 sous-groupes dans les groupes 0:2 et 0:5, précisant ainsi le diagnostic épidémiologique (206).

On utilise habituellement des réactions d'agglutination, mais les réactions de précipitation donnent des résultats concordants.

La plupart des laboratoires Français, dont le laboratoire de Bactériologie du CHU d'Amiens, utilisent la sérotypie dans la classification de HABS, complétée par VERON. On distingue donc 13 groupes antigéniques O, numérotés de 1 à 13.

On utilise habituellement les sérums agglutinants de l'Institut Pasteur. Ces sérums anti O sont préparés chez le lapin auquel on inocule des suspensions bactériennes chauffées (l'antigène H thermolabile est donc détruit). Les sérums spécifiques sont obtenus par saturation croisée.

Pour faciliter le typage, on dispose de trois mélanges de sérums dont la composition est la suivante :

$$\text{PMA} = \text{P1} + \text{P3} + \text{P4} + \text{P6} + \text{P10}$$

$$\text{PMB} = \text{P2} + \text{P5} + \text{P7} + \text{P8}$$

$$\text{PMC} = \text{P9} + \text{P11} + \text{P12} + \text{P13}$$

On dispose aussi de 13 sérums spécifiques numérotés P1 à P13. Comme il existe de fortes réactions croisées entre les groupes O : 2 et 5 d'une part et 7 et 8 d'autre part, les sérums monovalents correspondants sont absorbés en conséquence. Les sérums sont présentés en ampoules scellées, dilués à un titre convenable pour l'emploi direct en agglutination sur lame. Leur conservation se fait à +4°C.

La technique d'agglutination sur lame est simple : on recherche d'abord l'agglutination dans les trois sérums-mélanges, puis dans les quatre ou cinq sérums spécifiques correspondant au mélange donnant une agglutination nette.

Pour cela, on prélève les bactéries à la surface d'une gélose assez sèche, cultivée à 37°C depuis 16 à 24 heures. On met ces bactéries en suspension dans une goutte de chaque sérum-mélange, déposée sur une lame, en ayant soin de faire une suspension très homogène, en ajoutant progressivement le sérum avec une anse de platine. L'agglutination O apparaît en quelques minutes; elle est fine et régulière et se distingue très facilement de fragments de colonie bactérienne, mal émulsionnés éventuellement présents.

Si le système de HABS paraît le plus employé en Europe ; d'autres systèmes de sérotypie ont été mis au point. On peut citer notamment le système de VERDER et EVANS (204) , aux USA, qui décrivent 13 sérotypes. Actuellement, des études sont en cours pour standardiser la sérotypie de *Pseudomonas aeruginosa* et adopter une classification internationale (207). Une collaboration a déjà été faite en 1966 entre les systèmes de HABS et de VERDER et EVANS par MURASCHI et coll (152).

De nombreux auteurs ont utilisé la sérotypie, seule ou associée

à la lysotypie ou à la pyocinotypie, parmi lesquels : LOWBURY et FOX (129) dans une unité de brûlés ; durieux et BRET (60), AMIEL, FLEUR-QUIN et coll (9) ; BRET et DUEIRUX (35) dans leurs études sur la contamination faeto-maternelle ; MICHEL BRIAND et coll (135) dans l'étude d'une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa* dans un service de Dermatologie ; AYLIFFE et coll (15), et SHOOTER et coll (180, 182) pour leurs recherches sur le transport fecal du bacille Pyocyanique. Plus récemment, MICHEL-BRIARD et coll, à propos de 10 cas d'infections pulmonaires graves dans un service de réanimation, ont utilisé la sérotypie conjointement avec la lysotypie pour une étude épidémiologique portant sur 623 malades (136).

2/ Commentaires sur ces techniques

Nous venons de voir quel est l'apport respectif des marqueurs épidémiologiques que sont la sérologie, la pyocinotypie et la lysotypie. Chaque technique a ses avantages, mais aussi ses lacunes et ses difficultés, qui gênent parfois son interprétation (216).

A la lysotypie, on peut opposer la possibilité de conversion lysogénique, la restriction lysotypique par acquisition de plasmide, et l'insensibilité des souches marqueuses, souvent retrouvées dans les infections respiratoires et surtout les infections urinaires (3). A la pyocinotypie, on oppose l'hétérogénéité structurale des pyocines, dont certaines sont des pyocines "vraies", et d'autres ont une structure de queue de phage libre. D'autre part, les méthodes sont très variées et différentes dans le monde, et même avec la même méthode, les résultats sont fort différents entre deux laboratoires distincts (138). Enfin, on ne connaît pratiquement rien sur le déterminisme génétique du pyocinotype.

Quant à la sérotypie, le risque de conversion antigénique existe, surtout sur les brûlures. D'autre part, il arrive que deux souches de même sérotype aient un lysotype différent ; ou que deux souches ayant même lysotype aient un sérotype différent. Dans quel cas peut-on conclure à l'identité des souches ? Quoi qu'il en soit, VIEU souligne à juste titre le contraste qui existe entre l'imperfection des techniques et les résultats remarquables qui ont été obtenus. (216).

C/RESULTATS PERSONNELS

Depuis septembre 1971, nous avons recherché systématiquement le sérotype de la presque totalité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au laboratoire de Microbiologie du CHU d'AMIENS.

Nous avons choisi la sérotypie parmi les différentes méthodes de typages possibles, parce que c'est la méthode la plus simple : il n'est pas nécessaire de conserver au laboratoire des collections de souches de bacille pyocyanique ou de bactériophages et la lecture des résultats est immédiate. C'est aussi la plus rapide et on peut donc fournir des résultats directement exploitables aux cliniciens dans les meilleurs délais.

Notre étude comprend 456 souches typées entre le 1er septembre 1971 et le 31 décembre 1972, soit une période de 16 mois.

Ces souches proviennent essentiellement des services du CHU, quelques unes proviennent de l'Hôpital Psychiatrique Départemental Philippe PINEL. Si nous examinons le nombre de souches typées par mois (figure I) nous constatons qu'il existe un pic en Octobre 71, un autre en Août 72 et surtout un pic très important en Janvier-Février-Mars 1972. Il semble que nous puissions expliquer le premier pic d'octobre 1971 par une poussée épidémique dans le service des prématurés qui a entraîné une recherche systématique du Bacille Pyocyanique dans tout le service : près de 37% des isolements positifs pour *Pseudomonas aeruginosa* au mois d'Octobre 1971 proviennent du service des Prématurés. Par contre, nous n'avons pas d'explications pour les deux autres pics.

. L'étude du nombre de souche suivant la nature du prélèvement permet de dégager certains faits (figure II) (Tableau 1)

Tout d'abord, on remarque une forte majorité pour :

Urines	: 22,8 %
Coprocultures	: 21,3 %
Pus	: 13,2 %

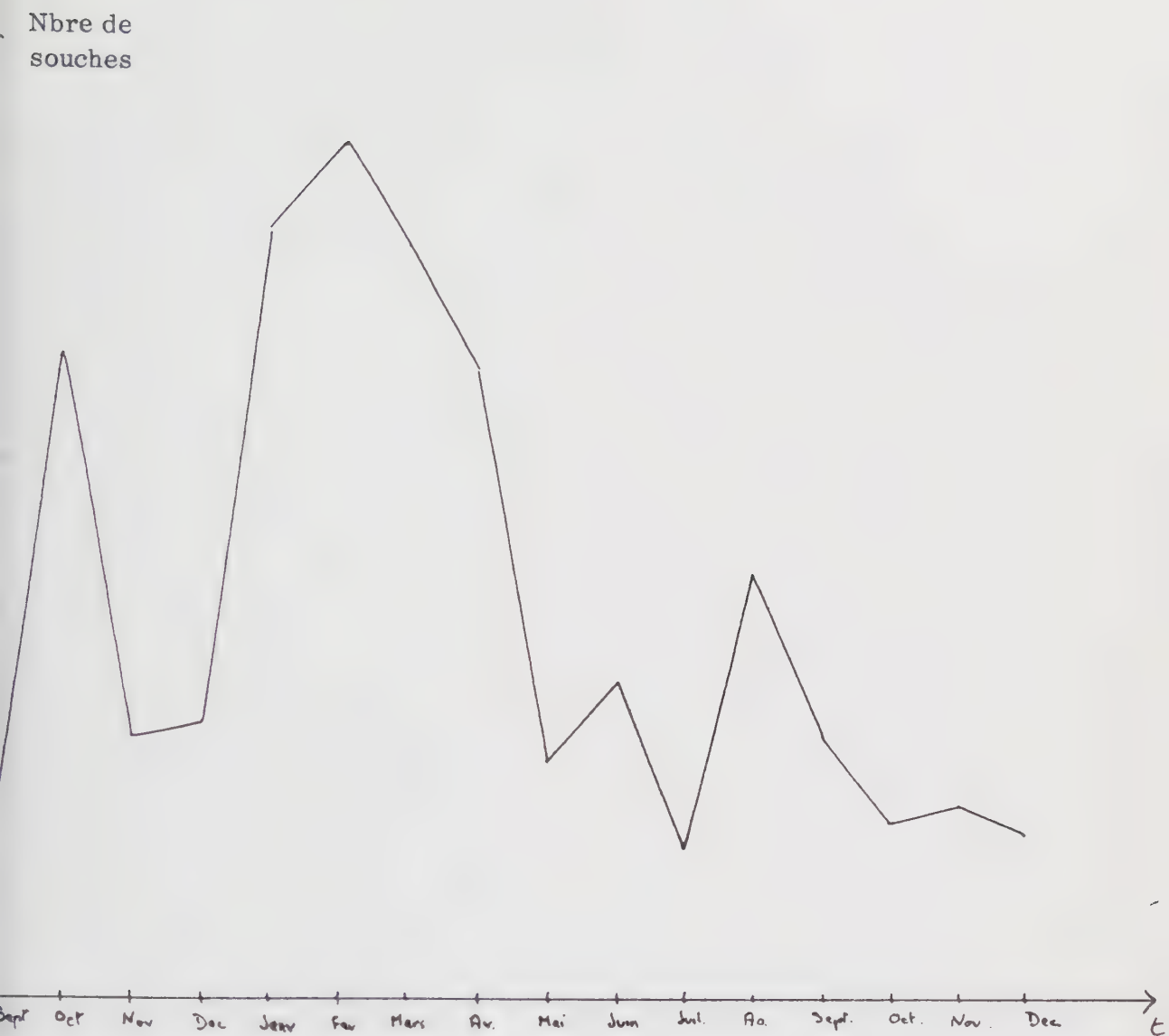


Figure I : Nombre de souches typées par mois.

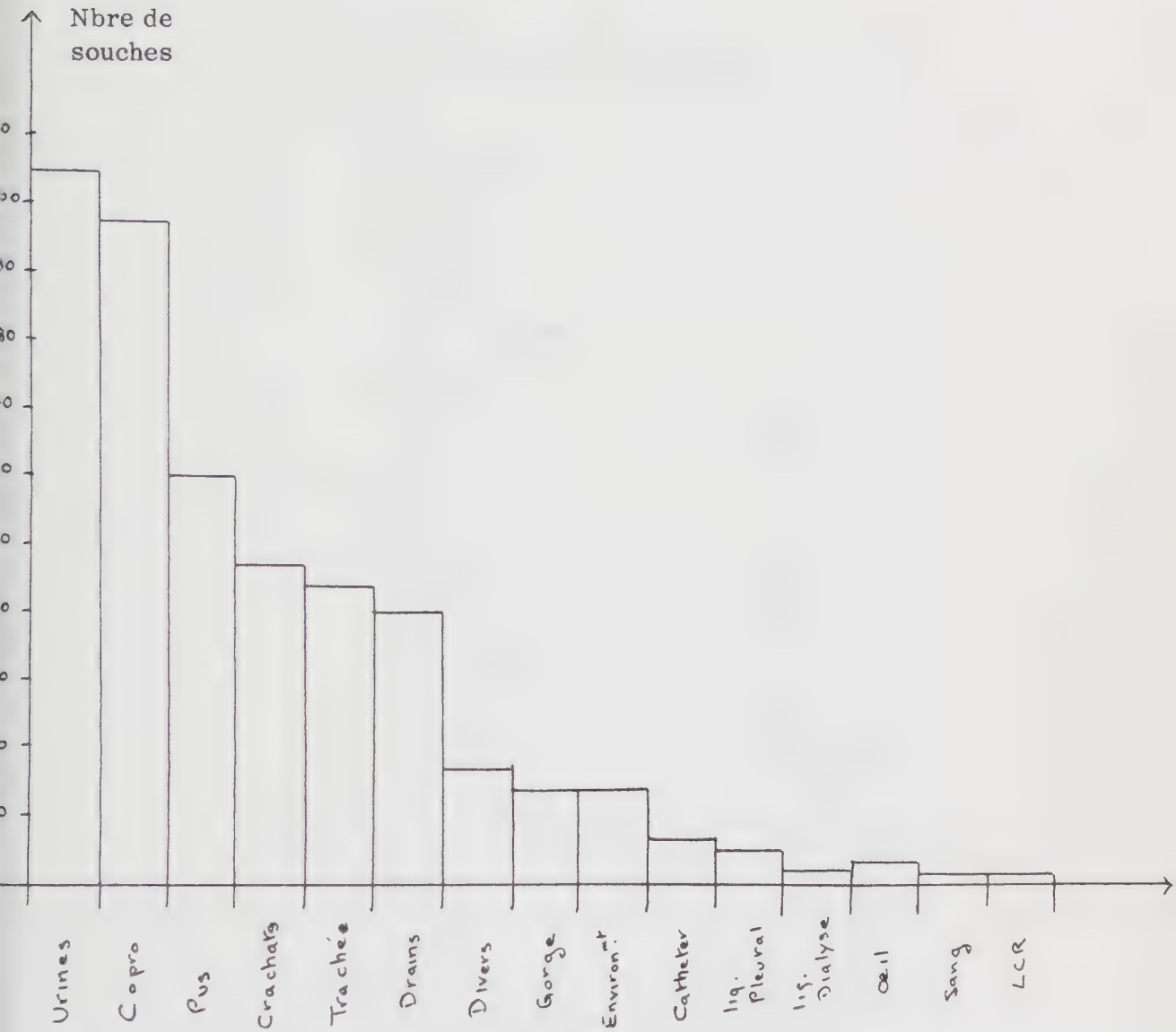


Figure II. : Nombre de souches typées en fonction de la nature du prélèvement

TABLEAU n°1

Origine des souches

Prélèvements	nombre sou- ches	%
Hémoculture	1	0,22
L. CR	1	0,22
Urines	104	22,81
Coprocultures	97	21,27
Trachée	44	9,65
Pus	60	13,16
Drain	40	8,77
Crachats	47	10,31
Liq. Pleural	5	1,10
Catheter	7	1,54
Liq. Dialyse	2	0,44
Oeil	3	0,66
Gorge	14	3,07
Environnement	14	3,07
Divers	17	3,07
Total	456	100%

TABLEAU N° 2

Origine des souches par secteur d'hospitalisation

Prélèvement	Chir.	Eff.	Med.	Total
Hémoculture			1	1
L. C. R.		1		1
Urines	28	3	73	104
Coprocultures	3	85	9	97
Trachée	41	1	2	44
Pus	22	8	30	60
Drain	40			40
Crachats	5		42	47
Liq. Pleural	4		1	5
Catheter	3	4		7
Liq. Dialyse			2	2
Oeil	1	2		3
Gorge	6	8		14
Environnement		14		14
Divers	1	11	5	17
Total	154	137	165	456

A ce propos il faut signaler que nous avons tenté, peut-être un peu artificiellement de distinguer deux rubriques ; l'une, "pus" qui sous entend les suppurations superficielles, par exemple les ulcères de jambe, et l'autre "Drains" qui concerne surtout les suppurations où la responsabilité du médecin et surtout du chirurgien pourrait être mise en cause (suppuration post opératoires, suppurations sur drain de Redon...)

Par contre, dans les groupes peu représentés dans notre étude, certains sont intéressants à considérer

- . Nous n'avons observé qu'un seul isolement positif dans un LCR provenant du service de Pédiatrie Néonatale. Fort heureusement les méningites à bacille Pyocyanique authentifiées par le laboratoire semblent très rares.
- . Nous n'avons observé qu'une seule hémoculture positive, mais par contre sept cultures de catheter intra veineux (ou intra artériels ombilicaux chez le nouveau-né) ont montré du *Pseudomonas aeruginosa*. Ce nombre de catheters colonisés traduit bien la notion de porte d'entrée veineuse.
- . Il y a deux cultures positives de liquide de dialyse péritonéale. Nous reviendrons sur l'un de ces cas dans une observation plus détaillée.
- . Les 14 cultures positives provenant de prélèvements de "l'environnement" démontrent la contamination massive d'un service (Prématurés) au moment d'une poussée épidémique (le même sérotype P13 était retrouvé pratiquement dans tous les prélèvements positifs, qu'ils proviennent des enfants ou des lavabos). Malheureusement de telles recherches sur la contamination des services n'ont été réalisées que dans ce seul cas.
- . Il faut noter enfin la forte proportion de prélèvements trachéaux, qui proviennent surtout des services de réanimation, chirurgicale ou neuro-chirurgicale, où les patients sont très souvent soumis à une assistance respiratoire après intubation ou trachéotomie.

- L'Origine des souches suivant les secteurs d'hospitalisation.

Nous avons divisé l'hôpital en 3 secteurs :

- . Chirurgie, qui comprend les services de Chirurgie et de Neurochirurgie
- . Enfants, qui comprend les services de Pédiatrie, de Prématurés de chirurgie infantile et aussi les quelques souches provenant de la Maternité, ces souches provenant exclusivement d'enfants.
- . Médecine, qui comprend les services de Médecine Générale ou spécialisée, ainsi que de Gériatrie, et l'hôpital Philippe Pinel.

L'étude de l'histogramme (figure III) (tableau 2) montre une majorité de :

- cultures de crachats positives en médecine
- cultures de liquides de drainage positives en chirurgie
- cultures de prélèvements trachéaux positives en chirurgie, puisque ces prélèvements proviennent surtout de malades en réanimation chirurgicale.

On remarque aussi la très faible proportion de souches provenant d'urines chez les enfants, en contraste avec celles provenant de Chirurgie et surtout de Médecine. D'un autre côté, un très grand nombre de coprocultures positives proviennent des services d'enfants. Deux faits peuvent expliquer ceci : d'abord bon nombre de prélèvements d'urine proviennent du service de Néphrologie, d'autre part les difficultés de recueil des urines chez les nouveaux-nés. En outre, en cas d'infection urinaire chez le nouveau-né, les selles sont pratiquement toujours souillées par de l'urine.

Un autre facteur important intervient, à notre avis, dans cette répartition : certains prélèvements sont effectués plus facilement que d'autres dans certains services. Il en est ainsi des crachats dans les services des Maladies respiratoires, des urines en Néphrologie, et surtout des coprocultures chez les enfants, extrêmement sujets à des troubles digestifs.

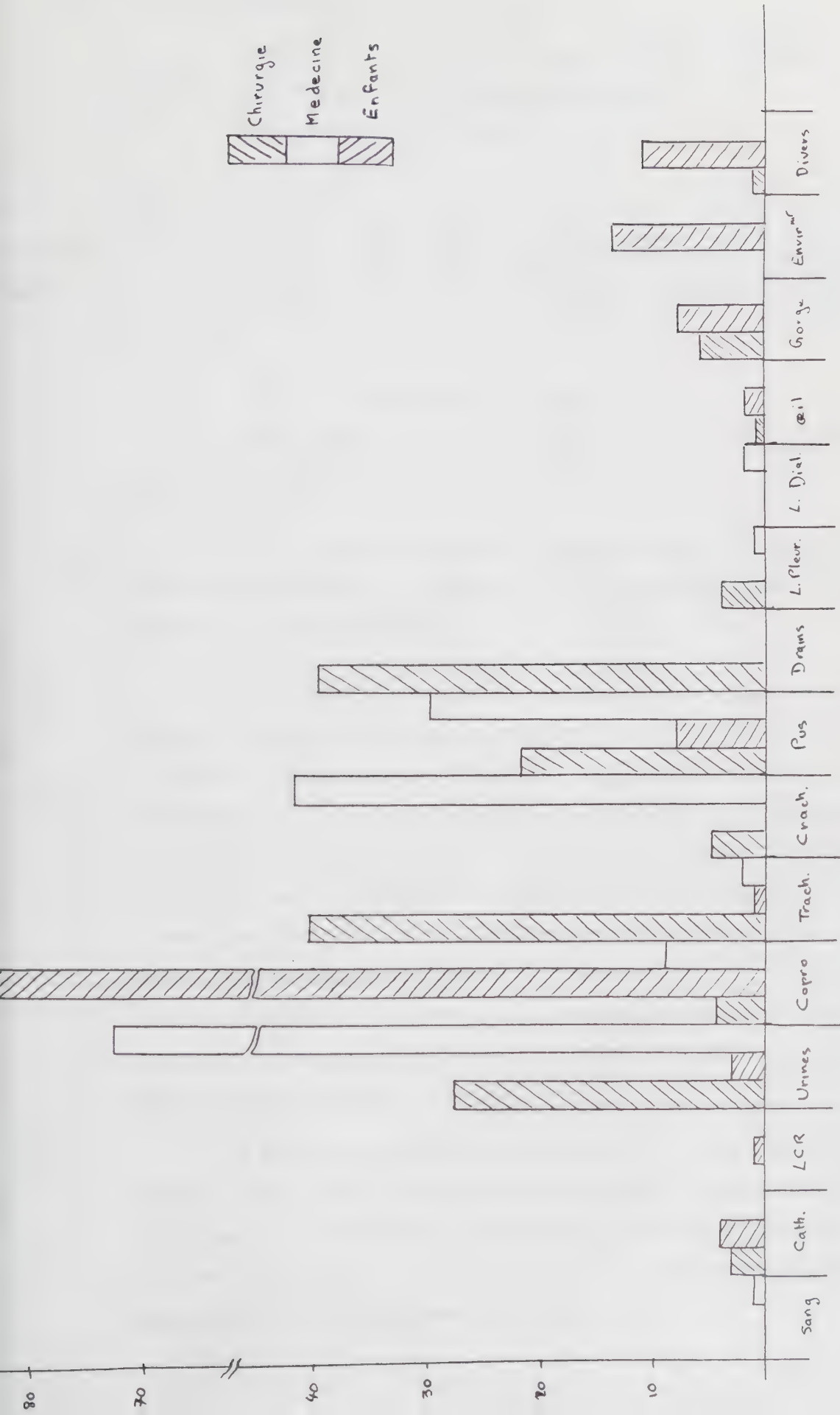


Figure III : Prélèvements positifs par secteur d'hospitalisation

- Etude des sérotypes.

L'analyse de l'histogramme (figure IV) montre la répartition des souches typées entre les différents sérotypes.

Sur 456 souches, on trouve :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	NT	
es															
e souches	41	25	32	23	46	20	1	14	13	25	34	0	60	122	456
ntages %	8,99	5,48	7,02	5,04	10,09	4,38	0,22	3,07	2,85	5,48	7,46	0	13,16	26,75	100%

. 26,75 % des souches non typables.

Parmi celles-ci il y a des souches instables, autoagglutinables ; nous n'en avons pratiquement pas rencontré.

Il y a aussi certainement des souches stables qui appartiennent à d'autres groupes que les 13 utilisés ici. Leur typage serait théoriquement possible avec d'autres sérums.

Il y a aussi des souches qui auraient pu être typées au prix de plusieurs repiquages, ou après culture à 41°C au lieu de 37°C, ce qui permet de diminuer la production du "Slime" qui, s'il est trop abondant, gêne l'agglutination "O". Il y a aussi des souches qui agglutinent avec un mélange de sérums et qui n'agglutinent avec aucun ^{des} sérums monovalents correspondants au mélange ; ceci surtout pour le mélange PMB. Ce fait a d'ailleurs été retrouvé par d'autres équipes. L'explication la plus logique serait que les sérums monovalents, correspondant aux sérotypes P2, P5, P7 et P8, sérotypes où se retrouvent les plus fortes réactions croisées, sont très fortement saturés en antigènes des autres sérotypes, et auraient donc un titre agglutinant parfois un peu trop faible (208).

A côté de ces souches non typables (N. T.) nous trouvons 13,2 % de sérotypes P13 ; ce taux, anormalement important, s'explique aisément par le grand nombre de prélèvements positifs dans le service de Prématurés, alors qu'aucune étude similaire de l'environnement n'a été effectuée dans les autres unités, même en cas de poussée épidémique.

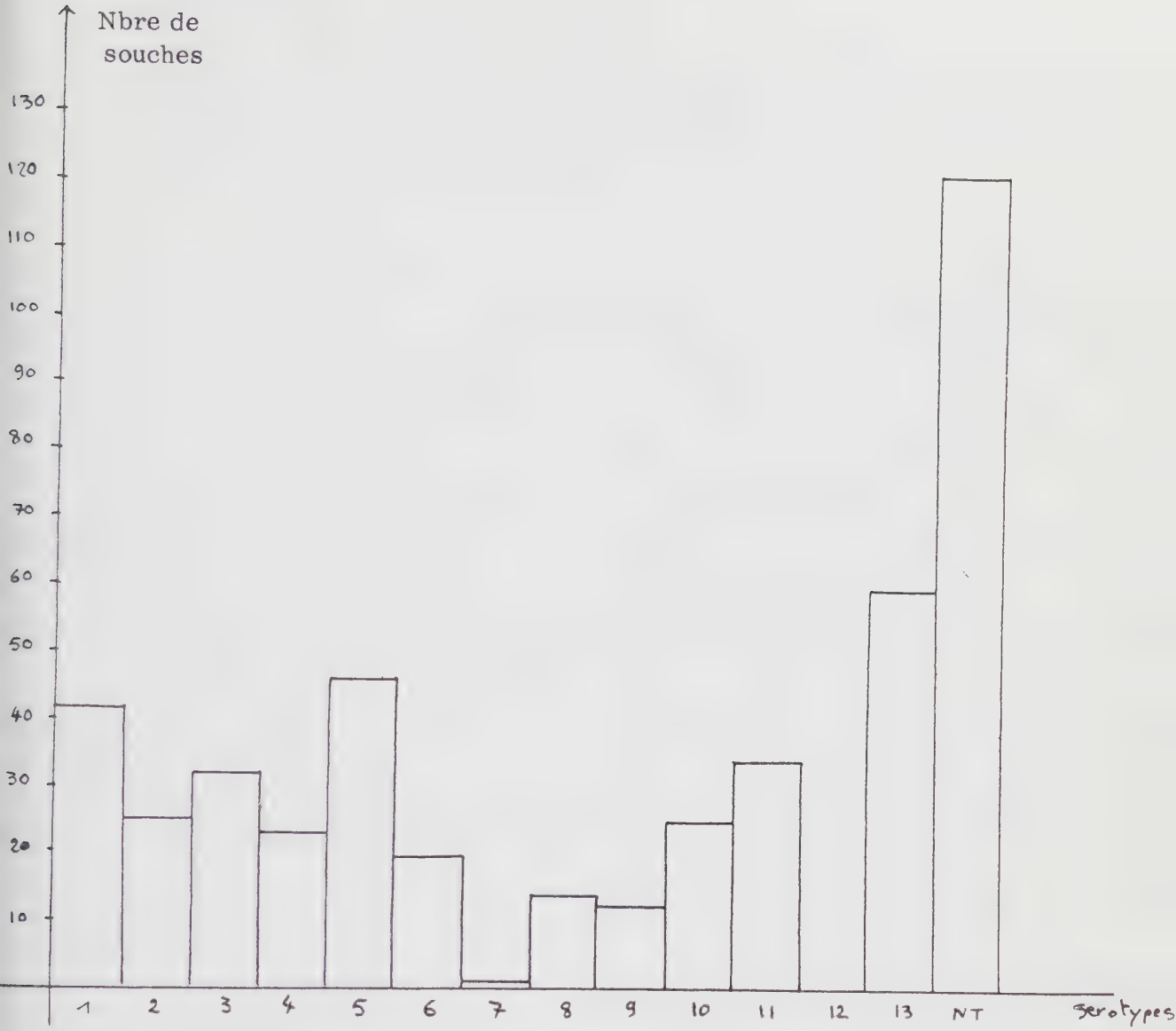


Figure IV. : Répartition des souches dans les sérotypes.

Puis nous trouvons 10 % de sérotypes P5 ; 9 % de P1, 7,5 % de P11, 7 % de P3 ;

Si nous essayons de comparer avec la répartition de souches retrouvée dans la littérature, on peut reprendre, en le complétant, un tableau comparatif dressé par MURASCHI et al :

AUTEUR	nombre de souches étudiées	source des souches		incidence du sérotype par ordre de fréquence
		géographie	hôte	
ABS 1967	70	Allemagne	Animal & Homme	6, 5, 1, 3
ANDVICK 1960	87	Norvège	Surtout bovins	6, 3, 14
VERON 1961	142	France, Asie du Sud Est	Surtout homme	5, 6, 1, 8
BERDER & EVANS 1961	326	U. S. A.	Homme & animal	2, 6, 11, 1
FAHBA 1965	1899	Grande Bretagne	Homme, animal, plante, eau, lait	6, 2, 1, 5
MURASCHI (152) 1966	101	U. S. A.	Homme	6, 11, 1, 5, 4
DESAGE-VIERS (121) 1966	52	France	Homme	10, 6, 3, 11, 5
RIKKELSEN (137) 1970	958	Danemark	Homme, animal	6, 2, 5, 3, 11

Si comme VERON, nous trouvons une prédominance du groupe 5, nous sommes en contradiction avec tous ces auteurs quand au pourcentage du sérotype qui n'arrive qu'en neuvième position par ordre de fréquence décroissante.

Par contre, nous ne pouvons que confirmer la rareté de sérotypes 7 (1 seule souche) et 12 (aucune souche).

Nous avons essayé de représenter sur la figure V la permanence de certains sérotypes au CHU d'Amiens pendant les 16 mois d'étude.

Si l'on exclut les souches non typables, on constate qu'aucun sérotype n'est présent en permanence pendant tout le temps de l'étude. Cependant, le type P11 pourrait être une souche hospitalière ; on le retrouve 14 mois sur 16, Le type 13 est présent pendant 10 mois, puis n'est pratiquement plus retrouvé ; on peut expliquer ce fait par une poussée épidémique sévère dans le service des Prématurés, qui a été peu à peu contrôlée ; puis cette souche a été éradiquée totalement du service.

La répartition dans le temps des autres sérotypes serait plutôt en faveur de contamination endogène des patients ou au pire, de petites épidémies successives. On peut envisager certains cas type d'infection : Par exemple le cas d'une épidémie dans un service, où l'origine de l'infection est exogène. C'est le cas du service des Prématurés (figure VI) où on constate l'isolement du type P13 de septembre 1971 à juin 1972, puis encore en Août 1972, puis on n'isolera plus ce type. Par contre, en Neurochirurgie (figure VII), l'histogramme semble beaucoup plus en faveur de colonisations uniques ou de petites épidémies d'origine endogène : les sérotypes sont assez largement répartis, et jamais isolés plus de quatre mois à la suite.

Si on envisage maintenant les types retrouvés en fonction de nature des prélèvements (tableau 3), on constate que tous les sérotypes sont rencontrés dans les urines, pratiquement tous dans les coprocultures et les pus.

Par ordre décroissant, on retrouve, dans les urines, les sérotypes 4, 2 et 11 ; dans les coprocultures, les types 13, 1, 10 et 5 ; dans la trachée les types 5, et 11 ; dans les pus 5, 3 et 10. On pourrait conclure à une certaine spécificité de certains types pour certaines localisations, mais cette étude est biaisée par le fait que la recherche simultanée du germe sur plusieurs sites chez un même malade n'a été que très rarement pratiquée. En outre, il faudrait éliminer tout risque d'erreur, par exemple colonisation inconnue d'un service, plus grande fréquence de tel ou tel prélèvement dans une même unité, instauration d'un nouveau traitement antibiotique.

otypes

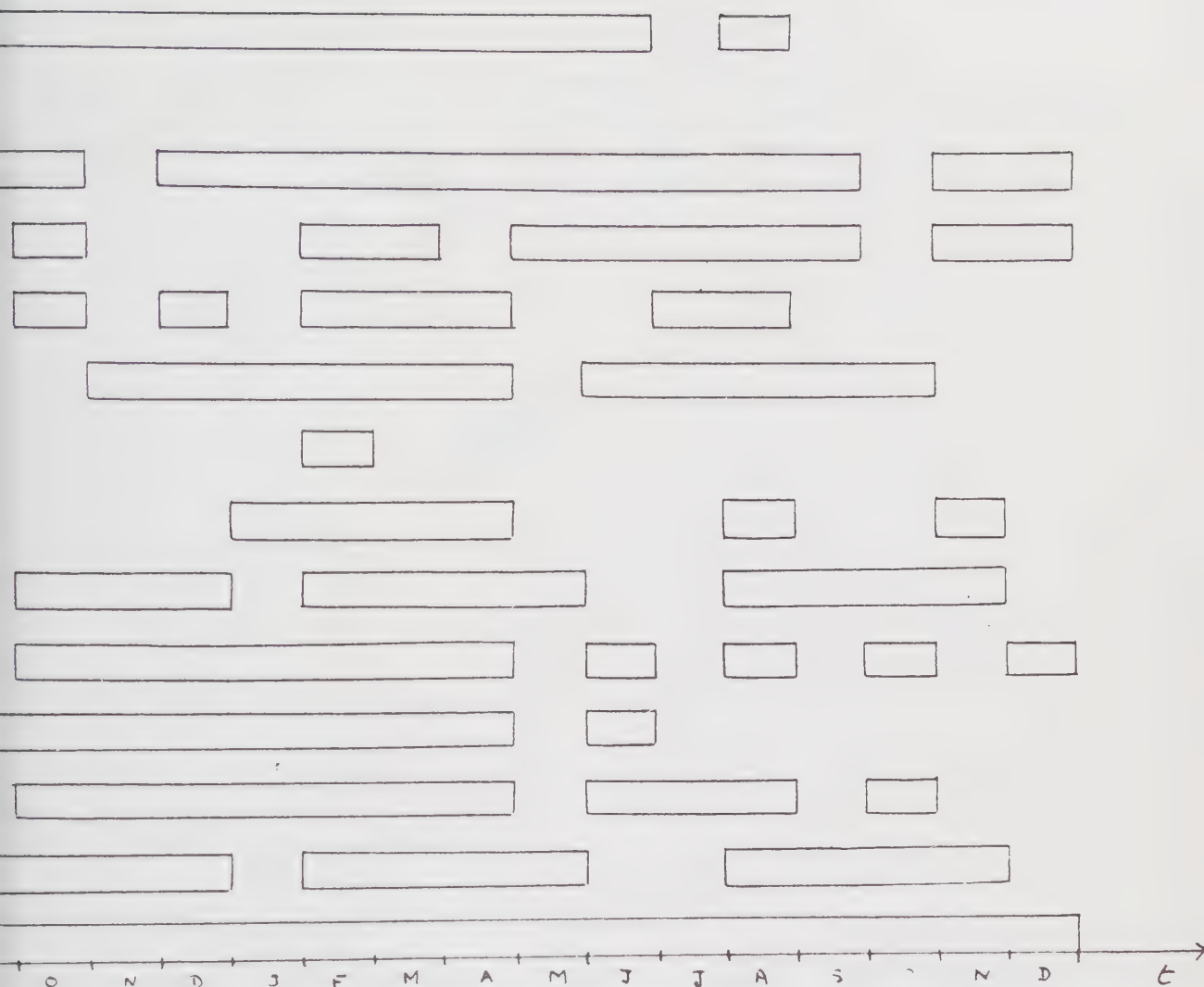


Figure V. : Présence des différents types dans l'hôpital.

Sérotypes



Figure VI. : Evolution des types dans le temps. (Prématurés).

pes

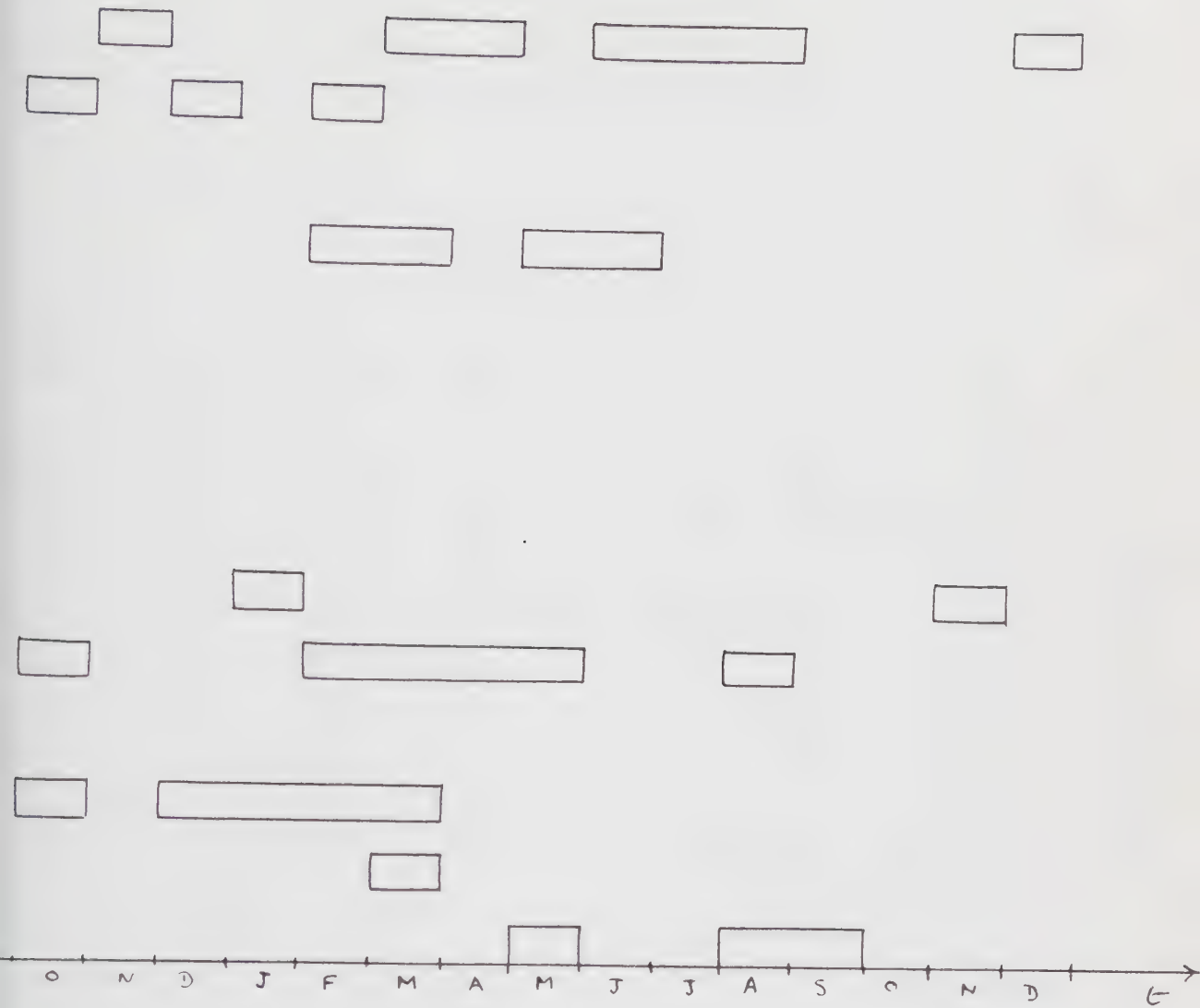


Figure VII. : Evolution des types dans le temps. (Neuro-Chirurgie).

	sang	cathet.	LCR	urines	copro	trach.	crachat	pus	Drain liq. pl.	liq;dia	oeil	gorg.	Ecouvil	Divers	Total
1			1	3	20	7	2	2	1		1	1		3	41
2				12	2	1	1	2	4	1		1	1		25
3				5	2	2	5	8	5		1	3		1	32
4		1		18			1	2	1						23
5		1		4	7	11	4	9	9					1	46
6				7	2	3		4	1			3			20
7				1											1
8				2	4		4	4							14
9				2	6		4							1	13
10				3	10		5	6						1	25
11	1			11	1	4	5	3	5	1		1		2	34
12															0
13		4		22	22	4		3	2		1	2	13	7	60
NT		1		34	21	12	16	17	12	4		3		1	122
total	1	7	1	104	97	44	47	60	40	5	3	14	14	17	456

TABLEAU N° 3 : Sérotypes / Prélèvements

[illegible]

Nous rapporterons pour finir quelques observations d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* qui illustrent bien, à notre avis, les différentes modalités épidémiologiques que nous avons rencontrées au cours de notre étude.

OBSERVATION N° 1 : L'enfant FO... Sébastien, né le 2.11.1972, 7 mois et demi après le début d'une grossesse marquée par l'existence de métrorragies au 5ème mois. En outre, il s'agit d'un enfant O Rh+ d'une mère O Rh-. L'accouchement a eu lieu en siège décomplété, il a été rapide. Le liquide amniotique était clair mais le cri n'a été obtenu qu'après 10 mn de réanimation ; l'Apgar à la naissance était à 2.

A l'entrée dans le service, l'état de l'enfant est d'emblée très alarmant avec un teint gris, des apnées, un gémissement, un balancement, un tirage, un battement des ailes du nez. Le score de Silvermann est à 8.

Après échec d'une tentative de mise en place d'un cathéter artériel ombilical, on introduit un cathéter veineux ombilical et on commence la réanimation, conjointement à l'oxygénation.

Malgré les efforts thérapeutiques, l'état général, après une brève amélioration, décline constamment et l'enfant décède le 11.11.1972. On ne retrouve aucun antécédent d'allure infectieuse pendant la grossesse chez la mère. Du point de vue bactériologique, les prélèvements pratiqués à l'entrée (oeil, estomac, pharynx) reviennent négatifs. Un prélèvement cutané revient le 5.11.72 avec présence d'E. Coli et de bacilles diphtérimorphes. Le 9.11.1972, on trouve des Bacille Pyocyaniques dans l'estomac et la culture du cathéter qui est enlevé ce même jour revient positive pour *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13.

OBSERVATION N° 2 : L'enfant BL... Laurence est née le 7 mars 1972. C'est un dysmature qui ne pèse que 1900 g pour un terme de 8 mois. L'accouchement s'est déroulé normalement en présentation céphalique. A l'entrée dans le service de Pédiatrie néonatale, l'enfant a une respiration ir-

régulière et présente une cyanose au niveau des ongles. Une aspiration pharyngée ramène des mucosités noirâtres. La respiration reste irrégulière avec un léger balancement.

Le bilan bactériologique d'entrée est négatif (pharynx, cordon, estomac.)

Le 13.3.1972, on découvre un souffle cardiaque intense, systolique. L'état général reste toujours précaire.

Le 19.3.1972, l'enfant subit un cathétérisme cardiaque. On institue une antibiothérapie systématique par céphaloridine et gentamycine.

Le 20.3.1972, les yeux suppurent : présence de *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13 (on applique un collyre antibiotique).

Le 22.3.1972 une coproculture reste négative. Ce même jour, le cathéter qui avait été mis en place dans une veine saphène pour perfusion est enlevé ; à la culture on découvre *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13.

Le 27.3. nouvelle culture de cathéter : *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13. On modifie alors l'antibiothérapie : Carbenicilline et Colimycine par voie intra veineuse.

Le 30.3. un prélèvement vulvaire est positif pour *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13. L'enfant décède le 4.4.1972.

OBSERVATION N° 3 : Enfant BR... Céline née le 1er Mai 1972 6 mois 3/4 après le début d'une grossesse marquée par des métrorragies à 5 mois 3/4. L'accouchement a été normal, céphalique, le liquide amniotique était clair. Le cri était immédiat l'Apgar à la naissance était à 5/10. L'enfant pesait 1,810 g.

A l'entrée dans le service il existait déjà une détresse respiratoire avec un score de Silverman à 5. Un catheter artériel ombilical est mis en place et la réanimation habituelle est entreprise. Mais l'évolution n'est pas favorable malgré le traitement ; des pauses respiratoires apparaissent

et l'enfant décède le 10 mai 1972. Une NFS pratiquée le 2 mai 1972 montrait 21 600 G. B.

Du point de vue bactériologique, les prélèvements pratiqués à l'entrée : pharynx, cordon, estomac, rectum, sont stériles.

Le 11 mai, un prélèvement gastrique est stérile.

Le 12 mai, le cathéter est mis en culture : *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13.

Ces trois observations de nouveau-nés atteints d'une infection généralisée mortelle proviennent du service des Prématurés. Il faut noter que dans les trois cas, il s'agit de prématurés ou de dysmatures, dont l'état général était mauvais dès l'entrée dans le service. L'origine de l'infection est exogène : les prélèvements systématiques pratiqués à l'entrée dans le service sont restés négatifs, mais ils ont été contaminés pendant leur séjour. A cette époque, le *Pseudomonas aeruginosa* PMC P13, que l'on retrouve d'ailleurs dans les trois cas, n'avait pas encore été éradiqué du service.

L'observation suivante montre la permanence de la colonisation par le bacille pyocyanique d'un insuffisant respiratoire, pourtant soumis à une antibiothérapie adaptée. Là aussi, le rôle du terrain est très net.

Il faut signaler dans ce cas, la mise en évidence d'un Pyocyanique de type 10 à un examen alors que le malade était porteur d'un type 9. Peut-être s'agit-il tout simplement d'un germe "passager" d'origine exogène, qui n'a pas pu coloniser l'arbre respiratoire du malade.

OBSERVATION N° 4 : Monsieur LL... Auguste, né en 1889 est suivi dans le service des maladies respiratoires pour une insuffisance respiratoire chronique (Pr LEVI VALENSI). IL présente des épisodes de décompensation et fait 2 à 3 séjours dans le service par an depuis 1968.

Il est soumis à une antibiothérapie la plus adaptée possible à l'antibiogramme des germes qui sont retrouvés dans les crachats. Nous avons pu retrouver une série assez complète des examens bactériologiques des crachats :

	13.1.71	:	Pseudomonas
	2.3.71	:	Pseudomonadaceae
	6.3.71	:	Candida
	13.5.71	:	Citrobacter
	19.6.71	:	Ps. Aeruginosa+Pneumo+ P. Hauseri
	1.7.71	:	Proteus Providencia
	15.7.71	:	Pseudomonas aeruginosa
Hospitalisation	28.7.71	:	Pseudomonas aeruginosa
	5.8.71	:	Pseudomonas aeruginosa
	11.8.71	:	Protéus Hauseri
	14.8.71	:	Pseudomonas aeruginosa PMC P9
	20.8.71	:	Pseudomonas aeruginosa PMC P9
	16.10.71	:	Pseudomonas aeruginosa PMC P9
	29.10.71	:	Pseudomonas aeruginosa PMC P9
	14.10.71	:	Pseudomonas
	25.11.71	:	Pseudomonas aeruginosa PMC P9
Hospitalisation	19.1.72	:	Ps. aeruginosa PMA P10+Pseudomonadaceae
	27.1.72	:	Pseudomonas aeruginosa
	31.3.72	:	Pseudomonas aeruginosa PMC P9
	1.4.72	:	Pseudomonas PMC P9

OBSERVATION N° 5 : Monsieur FO... Pierre, âgé de 65 ans est hospitalisé pour la première fois dans le service du Pr QUICHAUD du 13 au 19.10.1971 pour bilan d'une insuffisance rénale chronique sur lithiase rénale bilatérale.

En 1967, il présente une anurie calculeuse qui régresse sous traitement symptomatique. Il y avait déjà une infection urinaire. L'IVU montre un rein gauche muet et des calculs du rein droit. Une UPR montre un calcul uretéral gauche enclavé et des calculs dans le bassinet et les calices à droite.

Intervention chirurgicale le 5.10.1967 : ablation du calcul urétéral gauche.

Le 10.1.68 : ablation des calculs du rein droit. Le traitement anti infectieux ne semble pas efficace.

Le 7.4.1969 : néphrectomie gauche.

En octobre 1971, il y a une infection urinaire évidente avec des polynucléaires très nombreux et très altérés et à la culture, un *Protéus*. A la sortie, sous traitement antibiotique, les urocultures restent stériles, mais il persiste une leucocyturie importante.

Le 20.12.1971, épisode fébrile à 38°C avec oligurie, urines troubles, douleurs de l'hypocôndre et de la fosse lombaire droits.

Dans les urines : hématies, nombreux leucocytes altérés, nombreux germes. Intervention le 24.12.71 : à la section du rein s'écoule une urine purulente. Ablation de nombreux calculs du bassinet et de l'uretère. Une biopsie rénale montre un aspect de pyelonephrite aiguë.

Le 15.1.1972, un prélèvement de pus au niveau de la plaie opératoire montre un *Pseudomonas aeruginosa* non typable.

Le 25.1.72, le malade est réhospitalisé en médecine.

Le 17.1.72, dans les urines, *Pseudomonas aeruginosa* PMA P4.

Il reçoit un traitement de désinfection urinaire : Nibiol plus un traitement séquentiel type cure d'ACAR : Keflin, Gentalline, Colimycine, Bactrim, Totapen. Cependant les différentes urocultures montrent :

le 2.2.72	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PMC <u>P11</u>
le 10.2.72	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> non typable
le 12.2.72	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Pseudomonadaceae</i>
le 17.2.72	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PMA P4
le 19.2.72	<i>Pseudomonadaceae</i>
le 22.2.72	<i>Pseudomonadaceae</i>
le 24.2.72	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PMA P4
le 2.3.72	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> non typable.

Le malade sorti le 4.3.72 est réhospitalisé en chirurgie du 14.3.72 au 23.3.72 (Service du Pr. STOPPA) pour une hémorragie digestive. Cette hémorragie ne cessant pas sous "cooling" nécessitera une intervention chirurgicale permettant de suturer un ulcère de la face postérieure du bulbe.

Le 23.3.72 il est transféré en Médecine. Son état général est satisfaisant, mais il persiste toujours de nombreux germes dans les urines

Le 4.4.72 : *Pseudomonas aeruginosa* PMA P4 et *Pseudomonadaceae*

Le 10.4.72 : *Pseudomonas aeruginosa* PMA P4 et *Pseudomonadaceae*

Il sort du service le 25.4.72 avec une prescription de Nibiol.

Il s'agit là d'un cas d'infection urinaire chronique. Là aussi le rôle favorisant du terrain est manifeste : calculs urinaires bilatéraux, altération du parenchyme rénal. On notera aussi la difficulté de stériliser les urines dans ces cas.

Un point intéressant est à signaler : la séquence :

Pseudomonas aeruginosa PMA P4

Pseudomonas aeruginosa PMC P11

Pseudomonas aeruginosa non typable

Pseudomonas aeruginosa PMA P4

alors que le malade était soumis à une antibiothérapie séquentielle.

Il s'agit probablement, comme dans l'observation n° 4, d'un germe passager ; peut-être un moment favorisé par une plus forte résistance à l'antibiotique utilisé alors.

La dernière observation illustre bien le concept de contamination endogène : le malade, atteint d'infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa*, présente une septicémie causée par ce même germe, que l'on retrouve en outre dans le liquide de dialyse péritonéale. Par ailleurs, cette septicémie s'est compliquée d'un tableau de collapsus septique très mal contrôlé par la réanimation.

OBSERVATION N° 6 : Monsieur SA... Maurice, âgé de 62 ans, est hospitalisé dans le service du Professeur QUICHAUD le 7.1.72 pour insuffisance rénale aigüe.

Le malade ne présente pas d'antécédents urinaires connus, mais il est goutteux, diabétique et plethorique.

Le 17.12.1971, le malade présente brutalement une oligurie confinant à l'anurie, qui semble avoir été précédée quelques jours auparavant d'un épisode d'infection urinaire avec urines troubles. Le malade était alors hospitalisé en chirurgie dans le service du Professeur PERDU.

Le 3.1.72 malgré une montée de sonde, l'oligurie persistait.

Le 7.1.72 le malade était transféré dans le service du Pr QUICHAUD. A l'entrée, le malade pèse 100 kg, il a une TA à 22/11 et a uriné dans les 24 heures précédentes moins de 60 cm³. Il existe un état d'hyperhydratation globale assez importante avec oedèmes. Le reste de l'examen est normal. Du point de vue biologique, il y a à la NFS 4 millions de GR. pour 10 400 GB. L'EC 3 montrera d'emblée un *Pseudomonas aeruginosa* non typable dans les urines. Le traitement institué comprend : Furosemide et Céphalotine, et une dialyse péritonéale est mise en route qui sera poursuivie à peu près sans interruption jusqu'au 10.1.72.

La diurèse augmente progressivement, mais il existe toujours un état d'hyperhydratation très inquiétant.

Le 9.1.72, la température monte à 39°C et le 10.1.72, on isole un *Pseudomonas aeruginosa* PMB P2 du liquide de dialyse.

Le 11.1.72, ce même *pseudomonas aeruginosa* PMB P2 est isolé à l'hémoculture. Le malade est alors mis à la Carbenicilline 6 puis 30 g par jour par voie intra veineuse.

La porte d'entrée, ou une localisation métastatique de la septicémie est retrouvée semble-t-il, au niveau d'une thrombophlébite qui siège sur un bras. La température reste supérieure à 39°C. La NFS montre 25 000 GB. avec 80 % de PN. L'état septicémique n'est pas contrôlé par le traitement.

Le 15, on substitue à la Carbenicilline une association Colistine-Oxytétracycline. On note alors un tableau de choc endotoxinique avec chute tensionnelle à 11 (TA précédente à 20), tachycardie, torpeur, pâles crépitants aux bases pulmonaires, tableau d'oligurie qui confinera en trois jours à une anurie.

Le 16, il apparait un moelena. L'état clinique reste des plus inquiétants malgré la réanimation.

Les 17 et 18, nouvelles séances de dialyse péritonéale. Le 17, l'E.C.B permet d'isoler un *Pseudomonas aeruginosa* et un *Klebsiella*.

Le 19, on met en place un shunt artério veineux et on passe le malade au rein artificiel. L'E.C.B isole *Bacille Pyocyaneux* et *Protéus*.

La diurèse ne reprend pas, l'état général inquiétant : il n'y a pas de reprise de conscience, bien que la température se normalise à partir du 17. Le malade décède dans la nuit du 21 au 22 dans un tableau de collapsus irréversible avec hémorragie digestive.

Le culot urinaire pratiqué le 21 montrait : présence de leucocytes et d'hématies +++, présence de germes en grande quantité.

D/ GENERALITES SUR LES PROBLEMES EPIDEMIOLOGIQUES

Des premières enquêtes épidémiologiques qui ont été réalisées, les chercheurs sont rapidement arrivés à la notion d'infection épidémique à bacille pyocyaneux. C'est le cas le plus simple où une erreur d'hygiène hospitalière conduit à la contamination d'un malade primaire qui sera à l'origine de la contamination d'autres malades. C'est ainsi que AYLIFFE et coll ont étudié une épidémie d'infection post opératoire touchant les yeux, où le germe provenait d'un collyre contaminé (14). De même AYLIFFE, LOWBURY et al ont décrit une épidémie en Neurochirurgie où le bacille pyocyaneux fut retrouvé sur le blaireau qui servait à raser les patients avant les interventions (15). Bien d'autres exemples d'infections épidémiques ont été publiés, nous n'en citerons

que quelques uns : BARRIE en 1965 rapporte l'infection de nouveau-nés dont la source est une couveuse contaminée (18). En 1966, CROSS et coll, des infections après cathétérisme cardiaque : le robinet d'eau stérile était colonisé par le germe (51). En 1967, BOUD, des infections de nouveaux nés en rapport avec la contamination d'un matériel d'aspiration (29). En 1968, NEWSON décrit une épidémie : le germe provenait d'une machine à faire de la glace (156). En 1969, HENDERSON et coll rapportent eux aussi une épidémie d'infection de nouveau nés, provenant d'un matériel d'aspiration contaminé (89). La même année, ROUQUES, VIEU et al retrouvent à l'origine d'une épidémie dans un centre d'épuration extra rénale, un filtre mal stérilisé (174), THOM et coll, l'année suivante, mettent en cause un tire lait électrique pour expliquer une épidémie chez des nouveaux nés (197); Enfin en 1971, DUMA et coll publient plusieurs cas de septicémies provenant de l'utilisation d'un matériel de perfusion souillé avant l'emploi (58).

Mais par la suite les chercheurs sont parvenus à la notion d'une épidémiologie globale du *Pseudomonas aeruginosa* à l'hôpital très différente de l'épidémiologie du *Staphylocoque*, ne serait-ce que par l'absence de tout saprophytisme cutané et l'importance des vecteurs inertes dans la diffusion de l'infection. Cette épidémiologie globale diffère assez des notions d'épidémiologie générale des maladies infectieuses auxquelles nous étions habitués ceci surtout parce que *Pseudomonas aeruginosa* est très peu virulent. Il faudra donc substituer l'étude de l'écologie du germe à une partie de l'étude épidémiologique.

L'un des points les plus importants sur lesquels les épidémiologistes sont d'accord actuellement est le taux important de portage digestif du bacille pyocyanique. SHOOTER, WALKER et al (182) attiraient déjà l'attention sur ce fait en 1966. Ils trouvaient un taux de transport fécal du germe de 24 % à l'admission dans un service de chirurgie, et de 38 % au cours de l'hospitalisation. De même, en 1967, ARSENI et DOXIADIS à Athènes, trouvaient un taux de 11 % de transport fécal (par écouvillonnage rectal) chez des enfants (11).

SHOOTER, COOKE et al étaient incapables de retrouver le mode de contamination digestive, mais rapportaient l'observation de 5 patients colonisés par le bacille pyocyanique après avoir absorbé des aliments ou des médicaments contaminés (180). Par contre, BUCK et COOKE, la même année, montraient expérimentalement qu'il faut à un individu sain, absorber au moins un million de germes pour qu'on en retrouve dans les selles, mais qu'une colonisation peut être observée si on absorbe en même temps un antibiotique (37). STOODLEY et THOM en 1970 ont recherché le bacille pyocyanique dans l'intestin à l'occasion de nécropsies : le taux de transport global était de 36 %, mais passait à 43,9 % si une antibiothérapie orale avait été administrée et à 52,6 % si un acte de chirurgie gastro intestinal avait été pratiqué. D'autre part, ils retrouvent le germe dans les selles de 13,6 % de 103 patients non hospitalisés de 18,3 % de 240 patients hospitalisés et seulement de 4 % de 50 personnes saines (193).

HOMMA et coll retrouvent un taux de portage intestinal jusque 90% chez des enfants hospitalisés (95).

Plus récemment, SHOOTER, FAIERS et al ont pu établir une relation entre le transport fécal du germe et l'absorption d'aliments souillés provenant d'hôpitaux et de cantines (181).

Donc, à la lumière de ces publications, on peut conclure que, si le transport intestinal de *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas constant, il atteint cependant des taux suffisamment élevés pour expliquer une contamination endogène à l'occasion d'un facteur favorisant (diminution des résistances naturelles, acte chirurgical...). D'autre part, ce transport fécal ne s'accompagne pratiquement jamais de signes d'infection (9,155). D'autres cas de transport de *Pseudomonas aeruginosa*, sans signes d'infection, ont été rapportés. Rappelons l'observation de DURIEUX et BRET d'une femme ayant hébergé le même pyocyanique dans son pharynx pendant plus de 12 mois, en dépit de tout traitement. (60)

Il semble qu'actuellement, par l'analyse des relations entre la contamination évidente ou méconnue de l'environnement hospitalier et l'émergence de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, on débouche sur la notion d'une épidémiologie ponctuelle, distinguant les situations ou modèles épidémiologiques dans

le vaste ensemble des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en milieu hospitalier(216).

Plusieurs modèles épidémiologiques ont déjà été bien individualisés :

- . l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans les Centres de brûlés
- . l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* des Unités de Soins Intensifs avec trachéotomie.
- . l'infection non épidémique à *Pseudomonas aeruginosa* en Chirurgie.

1/ L'infection dans les centres de brûlés

Tout, dans un centre de brûlés, est réuni pour une dissémination de l'infection. D'abord l'importance de la contamination endogène (quand elle existe), et on peut noter ici le risque important de colonisation des brûlures quand elles siègent au voisinage de la zone ano-génitale (85). D'autre part, l'utilisation systématique d'une antibiothérapie, souvent à large spectre, favorise la sélection des germes : l'un des exemples les plus frappants est l'épidémie à bacille *Pyocyanique* résistant à la Gentamycine rapportée par SEULMAN, TERRY et HOUGH (183). La dissémination du germe dans l'environnement est massive ; les supports inertes et secs sont contaminés, mais le germe tend à disparaître après le départ du malade, tandis que les endroits humides permettent la survie et la multiplication du *Bacille Pyocyanique*. A partir de ces sites, et aussi des plaies, le bacille *Pyocyanique* va se disséminer dans toute l'atmosphère. Il faut noter que si on ne retrouve que très rarement une contamination par voie aérienne dans les autres services, il n'en est pas de même chez les brûlés où on a pu mettre en évidence une contamination aérienne massive, parfois aidée par un système de ventilation mal étudié (85). En outre, les mains du personnel seraient le vecteur principal assurant le transport du germe d'un malade à l'autre.

Pour finir ce chapitre, rappelons l'importance du rôle que jouent deux facteurs dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa* des centres de brûlés : la diminution de la résistance des malades, et la gravité des bactériémies et des septicémies chez ces malades.

2/ L'infection dans les unités de soins intensifs

Ce type d'infection se caractérise d'abord par une extrême diffusibilité des germes dans l'environnement, mais ces souches semblent peu pathogènes : les infections pulmonaires sont en nombre relativement faible. Souvent, plusieurs sérotypes coexistent dans un même service, voire chez le même malade. Nous avons déjà envisagé le problème de la colonisation de la trachée après trachéotomie lors de notre revue des portes d'entrée de l'infection ; certains ont pu montrer qu'il existe une véritable cinétique de l'infection qui ne survient que quelques jours après l'admission du malade (4, 65 jours pour CASTAING et col, 44). Il ne s'agit en général que d'une colonisation, mais il existe toujours une possibilité d'émergence d'une souche très virulente, meurtrière.

3/ L'infection non épidémique en chirurgie

Un exemple très remarquable a été rapporté par VILAIN (219) qui a suivi 86 malades infectés par le bacille pyocyanique pendant deux ans et demi : l'étude des sérotypes et des lysotypes pratiquée systématiquement n'a montré aucune épidémie, chaque cas paraissant particulier. Ce modèle épidémiologique particulier se retrouve dans des services tels que la dissémination des bactéries ne peut pas se faire à partir du malade ou de porteurs sains. Ceci est réalisable par une surveillance microbiologique constante des malades et des membres du Staff et d'autre part, l'utilisation de mesures d'antisepsie, d'asepsie et d'isolement évidentes, simples, mais ne souffrant aucune dérogation.

PROPHYLAXIE

DES INFECTIONS A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La prophylaxie des infections à *Pseudomonas aeruginosa* découle directement des notions d'épidémiologie. Elle doit se faire en deux stades : d'abord éviter de favoriser l'émergence du bacille Pyocyanique, ensuite, en cas d'échec, éviter que l'infection ne devienne épidémique.

A/ Il faut éviter à tout prix l'émergence du bacille Pyocyanique

Comme on ne peut pas supprimer les facteurs favorisant l'infection qui tiennent au terrain, il faut s'en prendre à l'antibiothérapie.

Une antibiothérapie préventive a de nombreux effets sur la flore d'un individu (4).

- . Elle détruit les souches sensibles, mais dans des lieux définis par la pharmacologie de la drogue utilisée, ce qui ne signifie pas systématiquement absence d'infestation.

- . Elle joue un rôle sélecteur de bactéries résistantes dans une souche sensible d'une part, et, d'autre part, d'espèces résistantes. De plus, cette sélection se fait par n'importe quel moyen de résistance (mutation, et surtout RTF).

- . Elle entraîne des modifications profondes, du moins dans les premiers jours, du turn-over de l'enveloppe bactérienne cutanéomuqueuse, favorisant ainsi l'implantation de germes "passagers" c'est-à-dire de germes pathogènes qui sont habituellement détruits ou repoussés par la flore bactérienne de la peau saine quand ils arrivent accidentellement à son contact.

L'antibiothérapie de "couverture" est non seulement inutile, elle est néfaste. L'étude de ROUCHER (173) sur des malades chirurgicaux le montre clairement : l'utilisation d'antibiotiques n'empêche pas la survenue de suppuration (23% de ses malades traités ont suppuré), et les causes

de suppuration sont ailleurs que dans l'absence d'antibiothérapie préventive ; chez les 340 opérés non soumis aux antibiotiques, toutes les suppurations incombaient à une erreur ou à une faute thérapeutique.

De plus, l'antibiothérapie thérapeutique doit être aussi révisée ; il faut, utiliser des antibiotiques au spectre le plus étroit possible, et dans le cas d'infections externes, utiliser dans la mesure du possible des antibiotiques qui ne soient pas utilisables par voie générale.

Certains auteurs cependant restent partisans d'une antibiothérapie préventive dans certains cas. Dans le traitement des hémopathies malignes et des cancers, KLASTERSKY (4) préconise une antibiothérapie préventive, justifiant son attitude par la gravité des infections et surtout la très grande rapidité d'évolution des infections sur ces terrains dont les défenses naturelles sont très diminuées. Les urologues, comme KUSS et coll hésitent à renoncer à la couverture antibiotique, mais préconisent cependant une antibiothérapie dirigée ou "semi dirigée" suivant les données des infections antérieures éventuelles(112). Surtout les chirurgiens cardio vasculaires préconisent une antibiothérapie de dissuasion. Ils entendent lutter contre deux infections qui présentent un risque grave et qui ne souffriraient aucun retard thérapeutique : la gangrène gazeuse et l'infection streptococcique. Dans ces cas, il semble que l'administration de la seule Pénicilline G soit suffisante, et peu néfaste puisque les staphylocoques et les germes Gram négatif lui sont d'ordinaire résistants (5, 41). Certains auteurs aussi préconisent parfois une antibiothérapie préventive locale aux points de perfusion, comme GORCE et coll. qui utilisent une pommade polymyxine-Néomycine-Bacitracine (79bis).

B/ Si l'émergence du germe n'a pu être prévenue, il faudra alors éviter la dissémination de l'infection.

Pour éviter cette dissémination, il importe avant tout de détecter l'apparition du Bacille Pyocyanique, donc de pratiquer des prélèvements systématiques,ensemencés sur milieux sélectifs. En cas d'infection, il faudra rechercher le germe partout, et en s'aidant des méthodes de typage, suivre

l'infection.

Le meilleur moyen de supprimer la contamination est bien entendu l'asepsie. Asepsie chirurgicale qui doit exister dans les moindres petits gestes : ponction, cathétérisme veineux ou urethral, pansements. Chaque unité de soins a ses problèmes particuliers, mais on peut dégager des règles générales : autoclavage de tout le matériel pouvant le supporter, utilisation de matériel à usage unique.

Dans le cas de matériel ne supportant pas la vapeur d'eau sous pression ou les hautes températures, il faudra avoir recours aux antiseptiques. Mais *Pseudomonas aeruginosa* est peu sensible aux antiseptiques : même aux concentrations maxima tolérables pour l'utilisation chez l'homme, de nombreux composés sont peu actifs. Dès lors, la moindre erreur de dilution, la moindre perte d'activité au cours du temps, le moindre inhibiteur ou une légère adaptation ou mutation du germe rendra la souche résistante. Parfois même le bacille Pyocyanique pourra se multiplier dans le milieu "antiseptique" en utilisant le carbone comme source d'énergie : de nombreux cas de contamination de solutions antiseptiques par *Pseudomonas aeruginosa* ont été publiés.

On va donc définir un antiseptogramme par l'étude de la sensibilité d'un grand nombre de souches. C'est ainsi qu'on peut dire que le Pyocyanique est résistant vis-à-vis des détergents cationiques : chlorure de Benzalkonium, bromure de triméthyl ammonium, ou Cetrimide, Sulfonium 080/W et du mélange Chlorhexidine-Cetrimide. Mais il faudra se méfier de modifications locales de l'antiseptogramme : alors que dans la statistique générale environ 90 % des souches sont sensibles à la Chloramine T, DELMOTTE retrouve un grand nombre de souches résistantes à ce produit en Belgique, ce qu'il met sur le compte de la chloration des eaux (55).

Un problème particulièrement important est celui de la stérilisation des respirateurs. Il existe en effet toujours de parties qui ne peuvent être démontées et des pièces qui ne peuvent être stérilisées à la chaleur. La stérilisation par les vapeurs de formol est efficace, mais nécessite un temps d'action et de purge important ; l'oxyde d'éthylène est très efficace aussi, mais

nécessite un équipement spécial. La nebulisation ultrasonique de peroxyde d'hydrogène semble avoir donné de très bons résultats à GRIFFE (84).

La vaccination des sujets particulièrement exposés que sont les brûlés a été proposée et mise en application avec succès semble-t-il, nous n'y reviendrons pas. Par contre, chez les malades atteints de cancers et d'hémopathies malignes, son efficacité est nettement inférieure; de toute façon, dans ces cas, prévenir la colonisation par le bacille pyocyanique ne revient qu'à laisser le champ libre à d'autres germes (108).

Cette prophylaxie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, dont nous n'avons fait qu'ébaucher les grands principes, repose essentiellement sur la connaissance de l'écologie et de l'épidémiologie du germe, et implique un retour vers une asepsie très stricte que certains avaient pu oublier, du moins en partie, devant les promesses miraculeuses des antibiotiques.

CONCLUSIONS

A propos du typage sérologique de 456 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées au Laboratoire de Microbiologie du CHU d'AMIENS, nous avons essayé de montrer les caractéristiques de l'infection à bacille pyocyanique : les manifestations cliniques, le traitement, les problèmes épidémiologiques. Ces 456 souches qui ont été typées d'une façon systématique entre le 1er septembre 1971 et le 31 décembre 1972 proviennent essentiellement des services du CHU d'AMIENS.

Nous avons pu mettre en évidence une recrudescence des cultures positives au mois d'Octobre 1971, en rapport avec une épidémie dans le service des Prematurés.

Si une seule culture de LCR fut positive pour *Pseudomonas aeruginosa* pendant cette période de 16 mois, nous avons retrouvé une hémoculture positive et sept cultures de catheter intraveineux ou intra-artériels ombilicaux positives, ces chiffres traduisant bien la notion de porte d'entrée veineuse des infections généralisées.

Nous avons trouvé 26,75 % de souches non typables, ce chiffre semble en accord avec les résultats des autres auteurs, et pourrait sembler-t-il, être diminué par certaines améliorations techniques.

Les sérotypes les plus fréquemment rencontrés ont été, par ordre de fréquence décroissante, P13, P5, P11, P3. La fréquence élevée du sérotype P13 est expliquée par un grand nombre de prélèvements positifs lors de l'épidémie qui a sévi dans le service des Prematurés. Comme la plupart des auteurs, nous trouvons ensuite le sérotype P5 ; par contre, nos résultats sont en contradiction avec ces mêmes auteurs pour les types suivants. Certains types sont très rares : les types P7 et P12.

D'une étude linéaire de l'infection dans le Centre Hospitalier, nous pouvons conclure que, si le *Pseudomonas aeruginosa* est présent en permanence, il n'existe pas, à proprement parler, un sérotype hospitalier.

Par l'examen de l'apparition dans le temps des différents sérotypes dans chaque service, nous avons pu mettre en évidence deux modèles épidémiologiques distincts. Dans certains cas, comme chez les Prématurés, nous retrouvons une véritable épidémie, où l'origine de la contamination est exogène. Pratiquement, pendant 10 mois, tous les prélèvements pathologiques, et tous les prélèvements pratiqués dans l'environnement du service, positifs pour *Pseudomonas aeruginosa*, montrait tous le même sérotype PMC P13 ; par contre, dans d'autres cas, comme en Neuro-chirurgie, nous ne mettons en évidence que des contaminations vraisemblablement d'origine endogène, se traduisant par l'isolement de sérotypes variés pendant des durées assez courtes.

A partir de l'étude des types retrouvés en fonction de la nature des prélèvements, nous avons émis l'hypothèse que, dans une certaine mesure, il pourrait exister une spécificité de certains types pour certaines localisations. Mais cette hypothèse demande à être vérifiée.

Notre travail n'est qu'un point de départ pour une étude épidémiologique qui pourra s'appuyer sur la sérotypie. Cette étude épidémiologique de l'infection hospitalière à *Pseudomonas aeruginosa* nécessitera la collaboration étroite du clinicien et du microbiologiste : le clinicien doit savoir demander au microbiologiste les investigations nécessaires pour établir l'épidémiologie de ce germe redoutable à l'intérieur de son service et instituer les mesures prophylactiques qui s'imposent.

Nous voudrions, pour terminer, rappeler que l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* n'est qu'un aspect de l'infection nosocomiale : et qu'à côté de ces infections à Pyocyanique, relevant d'un même mécanisme, apparaissent des infections à *Serratia*, à *Providencia*, à *Klebsiella*.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACAR J. F.

Dynamique de la bactériurie dans les infections urinaires à bacilles Gram négatif traitées par les antibiotiques.

Path. Biol. 1969, 17, 859-864.

2 - ACAR J. F.

La Rifampicine dans les infections bactériennes en dehors de la tuberculose.

Revue du praticien. 1971, 21, 30bis, 122-127

3 - ACAR J. F.

Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques particularité des souches d'origine urinaire.

Communication à la soc. Franç. de Microbiologie.

Bruxelles, 24 mars 1973.

4 - ACAR J. F., J. KLASTERKY et al.

L'antibiothérapie préventive: condamnation ou survie ?

Table ronde. Réunion de la Soc. Franç. de Microbiologie

Bruxelles 24 mars 1973.

5 - ACAR J. F. et F. DIAMANT-BERGER

Les complications infectieuses en chirurgie cardio-vasculaire.

Concours médical, 1972, 94, 44, 7317-7323.

6 - ALEXANDER J. W. and M. W. FISCHER.

Vaccination for *Pseudomonas aeruginosa*.

Amer. J. Surg. Octo. 1970, 120, 512.

7 - ALEXANDER J. W., FISHER M. W. B. G. McMILLAN and W. A. ALTEMEIER

Prevention of invasive *Pseudomonas* infection in burns with a new vaccine.

Arch. Surg. 1969, 99, 249-256.

8 - ALMS T. H. and J. A. BASS

Immunisation against *Pseudomonas aeruginosa*.

J. Infect. Dis. 1967, 117, 249-264.

9 - AMIEL C., N. FLEURQUIN, J. C. LARROCHE et A. MINKOWSKI

A propos de 18 observations d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* du nouveau-né. Considérations épidémiologiques.

Arch. Franç. Pédiat. 1966, 23, 4, 413-424.

10 - Anonyme.

The green menace in burns.

Lancet. 1962, 7229, 578.

11 - ARSENI A. E. and DOXIADIS S. A.

Faecal carriage of *Pseudomonas*

Lancet. 1967, 7493, 787.

12 - ATLAN G.

La résistance des bactéries aux antibiotiques.

Thèse Paris 1968.

13 - ATTAL C.

Septicémie à bacille pyocyanique du nourrisson.

Entretiens de Bichat, Médecine, 1964, 587-592.

14 - AYLIFFE G. A. J., D. R. BARRY, E. J. L. LOWBURY, et Coll.

Post operative infection with *Pseudomonas aeruginosa* in an eye.

Lancet. 1966, 7447, 1113-1117.

15 - AYLIFFE G. A. J., E. J. LOWBURY, J. G. HAMILTON, et coll.

Hospital infection with *Pseudomonas aeruginosa* in neurosurgery.

Lancet. 1965, 11, 365-368.

16 - AZELE FERRON

Bacteriologie à l'usage des étudiants en Médecine.

1970, 109-117.

17 - BAILLET A.

La flore bactérienne des urines en milieu hospitalier. Enquête sur
2001 cas pathologiques.

Sem. Hop. Paris., 1969, 45, 5, 309-311.

18 - BARRIE D.

Incubator-borne *Pseudomonas pyocyanea* infection in a newborn nursery.

Arch. Dis. Child. 1965, 40, n° 213, 555-559.

19 - BASTIN R. et J. N. FIESSINGER

Localisations osseuses et articulaires dues au bacille pyocyanique.

Vie Médicale. 1971, 52, n° 7, 680-682.

20 - BEJOT-ALBY G.

Contribution à l'étude des septicémies à Pyocyanique d'origine urinaire.

Thèse Paris 1959.

21 - BELL S. M. and D. D. SMITH

Résistance of *Pseudomonas aeruginosa* to Carbenicillin.

Lancet, 1969, 1, 753-754.

22 - BERTELLI A. et DONATI L.

Pharmacological treatment in burns.

Analyse de R. VILAIN. Concours médical, 1971, 93, 30, 5288-5289.

23 - BERTOYE A. et A. L. COURTIEU.

Traitement des infections provoquées par la Pyocyanique avec des bac-
tériophages adaptés par sélection.

J. Med. LYON, 1960, 41, 739-751.

24 - BERTOYE A. et R. WOHRLE

La Carbenicilline. Données récentes sur son utilisation.

Lyon Médical, 1971, 225, n° spec. 137-140.

25 - BIGUET-MERMET G.

Surinfections méningées par inoculation au cours des explorations et thérapeutiques rachidiennes médicales. Thèse Lyon, 1953.

26 - BISSON M.

Les septicémies à bacille Gram négatif de l'adulte.

Revue de Médecine, 1969, 1521-1528.

27 - BOISSIERE H.

Les gangrenes cutanées du nourrisson.

Concours médical, 1971, 93, 17, 3138-3154.

28 - BOUANCHAUD D. H.

Aspects écologiques et épidémiologiques de la résistance transférable aux antibiotiques chez les bactéries.

Gazette Médicale de France, 1972, 79, 40, 7647-7652.

29 - BOUD M.

A source of Pseudomonas pyocyanea in hospitals and its elimination.

Med. J. Australia. 1967, 54, 25, 1258-1259.

30 - BOUDIN G., J. BARBIZET et C. GUERIN

Les méningites d'inoculation à bacille pyocyanique.

Sem. Hop. Paris, 1955, 1, 26-33.

31 - BOUR H.

Infections à bacille pyocyanique.

Rev. Prat. 1962, XII, 17, 1852-1854.

32 - BOURGAIN M., P.H. BONNEL et C. RABY

Les *Pseudomonas* agents de souillure fréquents des produits biologiques d'origine sanguine.

Ann. Inst. Pasteur. 1958, 95, 361-363.

33 - BOURSE R.

Bacille pyocyannique et antibiotiques.

Thèse TOULOUSE 1956.

34 - BOUZAS A. et C. PAPADATOS

L'infection oculaire à bacille pyocyannique chez les nouveau-nés

Bull. Mem. Soc; Franç. Ophtalmo. 1969, 82, 121-128.

35 - BRET A.J. et R. DURIEUX.

Méningites néo-natales.

Rev; Franç. Gyneco. Obst. 1963, 58, 9-10, 610-624.

36 - BRUMFITT W. and D.A. LEIGH.

The incidence and bacteriology of bacteremia.

A study at two hospitals. Proc. Roy. Soc. Med. 1969, 62, 1239-1242

37 - BUCK A.C. and E.M. COOKE

The fate of ingested *Pseudomonas aeruginosa* in normal persons.

J. Med. Microbiol. 1969, 2, 521-525.

38 - BUETOW K.C., S.W. KLEIN and R.B. LANE.

Septicemia in premature infants.

Am. J. Dis. Child. 1965, 110, 29-41.

39 - BURNS R.P. and D.H. RHODES.

Pseudomonas eye infection as cause of death in premature infants.

Arch. Ophtalm. 1961, 65, 517-525.

40 - CARBON C.

Les infections à pyocyanique.

Concours Médical. 1969, 91, 7, 1289-1296

41 CARBON C. et P. VEYSSIER

Conduite pratique de l'antibiothérapie.

Concours Médical. 1972, 94, 48, 8081-8088.

42 - CARBON C. et P. VEYSSIER

Maladies iatrogènes et pathologie infectieuse.

Concours Médical. 1972, 94, 50, 8589-8595.

43 - CARPENDALE M.T.F. and W. SEREDA.

The role of the percutaneous suture in surgical
Wound infection.

Surgery 1965, 58, 4, 672.

44 - CASTAING R., J. BENTEJEAT, D. ALEGRIA, et coll.

Problèmes infectieux dans un service de soins intensifs

Concours Médical 1970, 92, 46, 8491-8502.

45 - CAZABAT-VALTIER A.

Etude de la sensibilité aux antibiotiques de souches de *Pseudomonas*
aeruginosa isolées d'infections humaines.

Thèse PARIS 1968.

46 - CHABBERT Y.

Courbes d'effets bactériostatiques des associations de colistine avec les
Tetracyclines et la Kanamycine.

Ann. Inst. Pasteur. 1961, T. 100, supp. au n° 4, 53-58.

47 - CHABBERT Y et A. L. COURTIEU

La sensibilité aux antibiotiques des *Pseudomonas*, *Achromobacter* et
B5W *Bactérium anitratum*.

Ann. Inst. Pasteur. 1961, supp. au n°6, 100-113.

48 - CHARNLEY J. and N. EFTEKHAR

Penetration of gown material by organisms from the surgeon's body.
Lancet. 1969, I, 172-173.

49 - CHRISTOL D., Y. BOUSSOUGNANT, et F. TREGUER.

Les germes de l'air.
Procédés d'étude et de numération. Devenir spontané.
Presse Médicale. 1971, 79, 7, 271-272.

50 - CLEMENT R. et L. MILLIARD

L'infection à bacille pyocyanique chez l'enfant.
Presse Médicale. 1953, 61, 61, 661-662.

51 - CROSS D.F., A. BENCHIMOL and E. G. DIMOND.

The faucet aerator, a source of Pseudomonas infection.
New Engl. J. Med. 1966, 274, 25, 1430-1431.

52 - CURTIN J.A., R.G. PETERSDORF and I. L. BENNETT.

Pseudomonas bacterimia. Report of 91 cases.
Ann. Intern. Med. 1961, 54, 6, 1077-1107.

53 - DARRELL J.H. and A. WAHBA.

Pyocine-typing of hospital strains of Pseudomonas pyocyanea.
J. Clin. Path. 1964, 17, 236-242.

54 - DAVIES P.A.

Bacterial infection in the fetus and newborn.
Arch. Dis. Childh. 1971, 46, 1-27.

55 - DELMOTTE A.

Sensibilité du Pseudomonas aeruginosa aux antiseptiques.
Communication à la Société Française de Microbiologie.
Bruxelles, 24 Mars 1973.

56 - DOLLFUSS P.

Le traitement de la paralysie vésicale dans les paraplégies traumatiques au stade aigu.

Presse Médicale. 1965, 73, 175-178.

57 - DON P.A. and M. VAN DEN ENDE

A preliminary study of the bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*.

J. Hyg. (Lond). 1950, 48, 196-214.

58 - DUMA R.J. et coll.

Septicémies par perfusion intraveineuses.

New Engl. J. Med. 1971, 284, n° 5.

59 - DUPERRAT B. et V. DAVID

Les infections à pyocyanique en dermatologie.

Bull. Soc. Franç. Derm. 1966, 73, 255-260.

60 - DURIEUX R. et A.J. BRET

Pseudomonas aeruginosa et avortement spontané

Sprophytisme. Parasitisme. Pathogénie.

Rev. Franc. Gynecol. 1967, 62, 451-460.

61 - DURIEUX R. et A.J. BRET

Action de la pyocyanine sur l'évolution de la grossesse chez le cobaye

Rev. Franç. Gynécol. 1967, 62, 461-462.

62 - DURIEUX R. et A.J. BRET

Effet de *Pseudomonas aeruginosa*. Protection de la Cobaye gestante par vaccination.

Gynec. Obst. 1970, 69, 4, 301-308.

63 - DUTTON

Cité par JEFFRIES L. (102).

- 64 - DUVAL J. P. MATHIEU-SAINT-LAURENT et C. SOUSSY
Associations d'antibiotiques actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.
Path. Biol. 1971, 19, n° 11-12/13-14, 637-648.
- 65 - EICHENBERGER G. et L. HUMAIR
Endocardite à bacille pyocyanique.
Schweis. Med. Wschr. 1964, 94, 1757.
- 66 - EICKHOFF T.C.
In vitro effects of Carbenicillin combined with Gentamicin or Polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*.
Appl. Microbiol. 1969, 18, 469-473.
- 67 - EICKHOFF T.C. and M. FINLAND.
Polymixin B and Colistin ; in vitro activity against *Pseudomonas aeruginosa*.
Amer. J. Med. Sc; 1965, 249, 172-174.
- 68 - ELIACHAR E. , R. BENAND, R. TASSY, et coll.
Fonte purulente de l'oeil par bacille pyocyanique chez un nouveau né prématuré.
Ann. Ped. 1966, II, 3, 178-180.
- 69 - ELIACHAR E. , R. TASSY et G. TOURNIER.
Le rôle de *Pseudomonas aeruginosa* dans les infections oculaires du prématuré et du nouveau né.
Ann. Ped. 1968, 44, 1801-1805.
- 70 - Favero M.S. , L.A. CARSON, W.W. BOND and N.J. PETERSEN.
Pseudomonas aeruginosa : growth in distilled water from hospitals.
Science, 1971, 173, 836-838.
- 71 - FIERER J. , P.M. TAYLOR and H.M? GEZON
Pseudomonas aeruginosa epidemic traced to delivery-room resuscitators.
New. Engl. J. Med. 1967, 276, 991-996.

- 72 - FINLAND M. , W.F. JONES and M.W. BARNES.

Occurrence of serious bacterial infections since introduction of anti-bacterial agents.

J.A.M.A. 1959, 170, 2188-2197.

- 73 - FISCHER E. and J.H. ALLEN

Corneal ulcers produced by cell-free extracts of *Pseudomonas aeruginosa*.

Amer. J. Ophtalm. 1958, 46, 21.

- 74 - FORKNER C.E. Jr.

Pseudomonas aeruginosa infections.

Grune and Stratton, New-York, 1960.

- 75 - FORKNER C.E. , E. FREI, J.H. EDCOMB and J.P. UTZ

Pseudomonas aeruginosa (observation on 23 cases).

Amer. J. Med. 1958, 25, 6, 877-889.

- 76 - FREOUR P. , J. GERMOUTY, J.C. CARRE et P. DE SOZA.

Pneumopathies à *pseudomonas aeruginosa*.

Entretiens de Bichat. Médecine, 1963, 335-340.

- 77 - GASCARD, DELBOY et FARISSE

Infections respiratoires à bacilles pyocyaniques.

Marseille Médical. 1963, 12, 1242-1252.

- 78 - GILLIES R.R. and J.R.W. GOVAN.

J. Path. Bact. 1966, 91, 339-345.

- 79 - GLANZMANN E.

Clinique de l'infection pyocyanique chez le nourrisson et l'enfant.

Ann. Pediat. 1950, 174, 99-109.

- 79bis - GORCE F. JJ. CHEVRIE, J. AICARDI et S. THIEFFRY.

Les complications septicémiques des perfusions veineuses chez l'enfant.

Presse Médicale 1968, 76, 34, 1655-1656.

80 - GOSSLING W.R.O.

Factors affecting frequency of infection in medical patients.

Infection in hospital. Epidemiology and control.

A vol. Blackwell ed. Oxford. 1963, 21-36.

81 - GOULD J.C.

Pseudomonas pyocyanea infections in hospital.

Infections in hospitals. Epidemiology and control.

I Vol. (Blackwell ed.). Oxford. 1963, 119-130.

82 - GOULD J.C. and Mc LEOD.

A study of the use of agglutinating sera and phage lysis in the classification of strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

J. Path. Bact. 1960, 79, 295-311.

83 - GOULON M., M. RAPIN, E. LETOURNEL, et coll.

L'oxygène hyperbare dans le traitement des pseudarthroses suppurées.

Presse Médicale. 1968, 76, 4, 151-154.

84 - GRIFFE O.

La stérilisation des respirateurs par nébulisation ultrasonique de peroxyde d'hydrogène.

Thèse Montpellier 1971.

85 - GRIMONT D.

Infections à bacille pyocyanique dans les centres de brûlés.

Communication à la Société Française de Microbiologie

Bruxelles, 24 mars 1973.

86 - GRUN L., J. PILLICH, U. HEYN.

Zur methodik der differenzierung von *Pseudomonas pyocyanea* mittels Bakteriophagen.

Arch. Hyg. (Berlin). 1967, 151, 640-646.

87 - HABS.

Untersuchungen über die O Antigen von *Pseudomonas aeruginosa*.

Hyg. Infekt. Kr. 1957, 144, 218-228.

- 88 - HEFFNER R.W. and G.F. SMITH.

Ecthyma gangrenosum in *Pseudomonas* septicemia.

Am. J. Dis. Child. 1960, 99, 524-528.

- 89 - HENDERSON, Mc LAURIN and SCOTT.

Pseudomonas in a Glasgow baby unit.

Lancet. 1969, II, 7625, 316-317.

- 90 - HENRY C., M. MOULIN et G. RICHARD

Trois cas d'affection du segment antérieur à bacille pyocyane de forme et de gravité différentes observées dans une même famille.

Bull. Soc. Ophtalmo. 1970, 690-692.

- 91 - HERVE M.

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre de prématurés.

Thèse Paris 1968.

- 92 - HIRSFELD H., A. KANSKI, I. MOSZKOWASKA et coll.

L'infection du nourrisson par le bacille pyocyane.

Arch. Franç. Ped. 1948, 5, 565.

- 93 - HOFFE J.C. and C.H. DRAKE.

Bacteriophage typing of *Pseudomonas aeruginosa*.

Amer. J. Publ. Hlth. 1961, 51, 918-925.

- 94 - HOLLOWAY B.W., J.B. EGAN and M. MONK.

Lysogeny in *Pseudomonas aeruginosa*.

Aust. J. Exp. Biol. Med. Soc. 1960, 38, 321-324.

- 95 - HOMMA J.Y., K.S. LIM, H. YAMADA, M. ITO, et coll.

Serological typing of *Pseudomonas aeruginosa* and its cross infection.

Japan J. Exp. Med. 1970, 40, 5, 347-359.

- 96 - HUMAIR L.
Les infection à pyocyannique
Schweiz. Med. Wochens. 1965, 95, 944-950.
- 97 - HUMAIR L. et KORALNIK O.
Pneumonie abscedante a Pyocyannique.
Rev. Med. Suisse Rom., 1965, 85, 681, 688.
- 98 - HURST V. et SUTTER VL.
Survival of Pseudomonas aeruginosa in the hospital environment.
J. infect. dis. 1966, 116, 151-156
- 99 - JAGDSCHIAN V. et FRITZSCHE W.
Erfahrungen mit der Polymyxin. Behandlung bei Pyozyaneus Infektion
inder Thoraxchirurgie.
Münch. Med. Wschr. 1958, 39, 148-149.
- 100 - JANBON M., A. BERTRAND, D. BRUNEL, J. DU CAILAR et al.
Méningites à Pseudomonas aeruginosa d'inoculation tympanique par
sonde thermométrique.
Arch. Franç. Pediat. 1966, 23, 199-206.
- 101 - JANBON M., LATOUR P., BERTRAND A., DU CAYLAR J. et MANDIN J.
Septicémies à Pseudomonas aeruginosa, accidents d'inoculation thérapeuti-
que par voie veineuse (3 observations).
Rapport à la séance du 17-3-1961 à la Société des Sciences Médicales et
Biologiques de Montpellier. Analyse in Presse Medicale, 1961, 69, n°42
p. 1821.
- 102 - JEFFRIES L. et S.A. PRICE.
The evaluation and modification of a technique for comparing the efficiency
of antiseptics against subcutaneously deposited bacteria in mice.
J. Clin. Path. 1964, 17, 504-510.

- 103 - JOHANSON W. G. , A. K. PIERCE and J. P. SANFORD.
 Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalised, patients. Emergence of Gram-négatif bacilli.
 New England J. Med. 1969, 281, 21, 1137-1140.
- 104 - JONES R. J.
 Protection against *Pseudomonas aeruginosa* by immunization with fractions of culture filtrates of *Pseudomonas aeruginosa*.
 Brit. J. Exp. Path. 1968, 49, 411-420.
- 105 - JONES C. E. , J. W. ALEXANDER and M. W. FISHER.
 Clinical evaluation of *Pseudomonas* hyperimmune globulin and plasma.
 Surgical Forum. 1970, 21, 238-240.
- 106 - KALMAR P. , H. OTT.
Pyocyanus meningitis.
 Dtsch. Med. Wschr, 1962, 87, 590.
- 107 - KLASTERSKY J.
 Les Septicémies causées par les bacilles à Gram négatif.
 Nouv. Presse Médicale. 1972, I, 3, 183-187.
- 108 - KLASTERSKY J.
 Immunodepresseurs et infections à bacille pyocyanique.
 Communication à la Société Française de Microbiologie.
 Bruxelles, 24 mars 1973.
- 109 - KLASTERSKY J. , R. CAPPEL, L. DEBUSSCHER et coll.
 Use of Carbenicillin and Polymyxin B for therapy of Gram-Négative bacilli infections.
 Chemotherapy 1971, 16, 239-275.
- 110 - KNUDSEN E. T. , G. N. ROLINSON and R. SUTHERLAND
 Carbenicillin a new semi synthetic penicillin active against *Pseudomonas* septicemia.
 Brit. Med. J. 1967, 3, 75-78.

- 111 - KOHLENBRENER R. M., J. J. BOEHM and A. B. FALK

Pyoderma gangrenosum Pseudomonas infection versus the Schwartzman phenomenon.

Amer. J. Dis. Child. 1958, 96, 741.

- 112 - KUSS R., C. CHATELAIN et L. BOCCON CIBOD.

Septicemies post opératoires en urologie.

Ann. Chir. 1967, 21, 11-12, 705-706.

- 113 - LABORDE H. F. et C. L. FAJARDO.

Evaluation of a polyvalent vaccine.

J. Bact. 1968, 95, 1968-1969.

- 114 - LACLAU J. C.

Localisations pulmonaires de l'infection à Pseudomonas aeruginosa

Thèse Bordeaux 1962.

- 115 - LAFAIX C., M. REY, I. DIOPMAR; etcoll.

Infection à bacille pyocyanique.

Etude de 34 observations recueillies dans le service des Maladies Infectieuses pendant 4 ans.

Soc. Med. Afr. Noire de langue Franc. 6-XI-1967.

Compte rendu in Presse médicale, 1968, 76, 2, 87.

- 116 - LEADING ARTICLE

Contamination of pharmaceutical products.

Brit. Med. J. 1967, 5545, 125-126.

- 117 - LE GALL J. R.

Etude de 77 cas de septicémies à germes Gram négatif observés en réanimation.

Thèse Paris 1968.

- 118 - LE GALL J. R. et G. A. MARCEL

Un fléau des services hospitaliers : les septicémies à bacille Gram nég

Feuilletts du Praticien, 1970, 35, 6, 7-33.

- 119 - LEM ENAGER J., J. BEZARD et J. M. LECHARPENTIER

Infections à Pyocyanique en chirurgie thoracique.

Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 34-35, 2043-2048.

- 120 - LEPINTRE Y.

Méningite à Pyocyanique.

Rev. Prat. 1962, XII, 17, 1889-1897.

- 121 - LESAGE-VIERS Mme.

Typage sérologique de 52 souches de bacille pyocyanique.

Thèse Paris 1967.

- 122 - LINDBERG R. B., P. W. CURRERI and B. A. PRUITT Jr.

Microbiology of burns treated with Carbenicillin. experimental and Clinical observations.

J. Infect. Dis. 1970, 122, 26-28.

- 123 - LINDBERG R. B., R. L. RATTA, R. E. BRAME and J. A. MONTCRIEF.

Definitive bacteriophage typing system for Pseudomonas aeruginosa.

Bact. Proc. 1964, 15, 81.

- 124 - LINDE L. M. and H. L. HEINS.

Bacterial endocarditis following surgery for congenital heart disease.

New Engl. J. Med. 1960, 263, 65-69.

- 125 - LIU P. V.

Identification of pathogenic Pseudomonas by extra cellular antigens.

J. Bact. 1961, 81, 28-35.

- 126 - LIU P. V.

The roles of various fractions of Pseudomonas aeruginosa in its pathogenesis : effects of Lecithinase and Protease.

J. Infect. Dis. 1966, 116, I, 112-116

- 127 - LIU P.V., Y. ABE and J. L. BATES

The role of various fractions of *Pseudomonas aeruginosa* in its pathogenesis.

J. Inf. Dis. 1961, 108, 218-228.

- 128 - LORIAN V.

The mode of action of antibiotics on Gram negative bacilli.

Arch. Intern. Med. 1971, 128, 623-632.

- 129 - LOWBURY E. J. L. and J. FOX.

Epidemiology of infections with *Pseudomonas pyocyanea* in burns unit.

J. Hyg. (Lond). 1954, 52, 403-416.

- 130 - MARGARETTEN W., H. NAKAI and B. H. LANDING.

Septicemic adrenal hemorrhage.

Am. J. Dis. Child. 1963, 105, 346-351.

- 131 - MARKS M. E., R. PRENTICE, R. SWARSON; et coll.

Carbenicillin and Gentamicin / Pharmacologic studies in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas* pulmonary infections.

J. Pediatrics. 1971, 79, 5, 822-828.

- 132 - MAY J., J. P. CHAMBERS; J. LOEWENTHAL, et coll.

Factors in the patient contributing to surgical sepsis.

Surg. Gynec. Obst. 1966, 122, 1, 28-32.

- 133 - MEITERT E.

Arch. Roum. Path. Exp. 1965, 24, 443-458.

- 134 - MEITERT E., T. MEITERT, E. BARON et coll.

Distribution dans la nature des types de *Pseudomonas aeruginosa*.

I. Lysotypie des souches de *Pseudomonas aeruginosa* de provenance humaine et animale.

Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. 1969, 28, 957-964.

- 135 - MICHEL-BRIAND Y., C. MICHEL-BRIAND, J. M. LE FUR et R. MASSE.
Epidémie à bacille pyocyanique dans un service de dermatologie.
Ouest Med. 1969, 19, 1318-1328.
- 136 - MICHEL-BRIAND Y., C. MICHEL-BRIAND, J. F. VIEU et Y. LE BRAS.
Infections pulmonaires graves à *Pseudomonas aeruginosa* dans un service de réanimation. A propos de 10 cas. Etudes épidémiologiques et dépistage systématique chez 623 malades.
Presse Médicale. 1971, 79, 47, 2103-2108.
- 137 - MIKKELSEN O. S.
Serotyping of *Pseudomonas aeruginosa*.
2 Results of an O group classification.
Acta Path. Microbiol. Scand. Section B. 1970, 78, 163-175.
- 138 - MILLET M.
Utilisation de la pyocinotypie dans l'enquête épidémiologique.
Communication à la Société Française de Microbiologie.
Bruxelles, 24 Mars 1973.
- 139 - MILLICAN R. C., G. EVANS and K. MARKLEY
Susceptibility of burned mice to *Pseudomonas aeruginosa* and protection by vaccination.
Ann. Surg. 1966, 163, 603-610.
- 140 - MIROUZE J., C. MION and B. ROQUEFEUIL
La corticothérapie massive dans le traitement du collapsus septique.
Thérapeutique. 1970, 46, 4, 381-381.
- 141 - MONAFO W. W. Jr and C. A. MOYER
Effectiveness of dilute aqueous silver nitrate in the treatment of major burns.
Arch. Surg. 1965, 91, 200-210.

- 142 - MONCRIEF J.A., R.B. LINDBERG, W.E. SWITZER and B.A. PRUITT
 Use of topical antibacterial therapy in the treatment of the burn wound.
 Arch. Surg. 1966, 92, 4, 558-565.
- 143 - MONNET P. et G. BIGUET-MERMET.
 Surinfections méningées par inoculation au cours des explorations et thérapeutiques rachidiennes médicales.
 Bull. Med. 1953, 57, 10, 243-250.
- 144 - MONNET P., S. CHASSIGNOL et J.C. VAILLAUD
 Infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre de Prématurés de 1960 à 1963.
 Arch. Franc. Ped. 1967, 24, 543-544.
- 145 - MONTEIL R.G., J.L. SOUSSAN-ROUVELOU, C.E. REYNIER, et coll.
 Essai d'un emploi logique des antibiotiques dans le traitement local des brûlures.
 Presse médicale. 1966, 71, 43, 2025-2027.
- 146 - MOODY M.R., V.M. YOUNG, S. SCHIMPF and D.M. KENTON
 Relation ship of *Pseudomonas aeruginosa* immunotypes to antibiotic susceptibility patterns.
 Antimicrob. Agents and Chemoth. 1970, p. 249-253.
- 147 - MORAN J.M., R.P. ATWOOD and M.I. ROWE.
 A clinical and bacteriological study of infections associated with venous cutdowns.
 New Engl. J. Med. 1965, 272, 554.
- 148 - MOREL C. et F. FRYMUTH
 Etude in vitro de la synergie Polymyxine B. Oxytétracycline sur 100 *Pseudomonas* et 44 *Proteus*.
 Gazette médicale de France. 1970, 79, 39, 7500-7502

149. - MOREL C., F. FREYMUTH et M. PUJOL

Le pyocyanique hospitalier.

J. Med. Caen. 1968, 3, 4, 183-232.

150 - MOREL C., F. FREYMUTH et M. PUJOL

Comment lutter contre ce véritable fléau hospitalier
qu'est le bacille pyocyanique.

J. Med. Caen. 1969, 4, 1, 1-17.

151 - MOYEN E.N., D. LESAGE et P. ROMANO

L'infection à pyocyanique des brûlés. Protection immunitaire.

Nouv; Presse médicale 1972, I, 14, 947-950.

152 - MURASCHI T.F., D.M. BOLLES, C. MOCZULSKI and M. LINDSAY

Serologie types of *Pseudomonas aeruginosa* based on heat-stable O
antigens ; corrélation of Habs (European) and Verder and Evans
(North American) classifications.

J. Infect. Dis. 1966, 116, I, 84-88.

153 - MURASCHI T.F. J.K. MILLER, D.M. BOLLES and M. HEBERG.

Pseudomonas aeruginosa serotypes encountered in Hospitals
in Albany, New-York.

New York State J. Med. 1966, 66, 23, 3033-3035.

154 - NEAL J. B.

Cité par FORKNER C. E. (115).

155 - NETTER E. et D.H. WEINTRAUB

An epidemiological study on *Pseudomonas aeruginosa* in premature
infants in the presence and absence of infection.

J. Ped. 1955, 46, 280-287.

156 - NEWSOM S. W. B.

Hospital infection from contaminated ice.

Lancet. 1968, II, 620-622.

157 - NEWTON B. A.

The release of soluble constituents from washed cells of *Pseudomonas aeruginosa* by the action of Polymyxin.

J. Gen. Microbiol. 1953, 9, 54-64.

158 - NICQUET G., J. LEKIEFRE, R. DHALLUIN et C. ROUSSEL.

A propos d'uncas de méningite à bacille pyocyane.

Lille Médical 1962, VII, n° 4, 327-330.

159 - OSTROM C. A., H. WOLOCHOW and H. A. JAMES.

Studies on the experimental epidemiology of respiratory diseases.

Recovery of airborne bacteria from the oral cavity of humans

The effects of dosage on recovery.

J. Infect. Dis. 1958, 102, 251-257.

160 - PATRIKIOS J., D. KOFFA et A. CONSTANTINIDIS

Les méningites à bacille pyocyane après ponction lombaire et leur traitement.

Presse Médicale. 1964, 72, 1297.

161 - PAVLATOU M. et E. HASSIKOU-KAKLAMANI.

Recherche en vue d'une lysotypie des bacilles pyocyaniques.

Ann. Inst. Pasteur 1961, 101, 914-927.

162 - PAVLATOU M. et E. KAKLAMANI

Stabilité des lysotypes de *Pseudomonas pyocyanea* in vivo et in vitro.

Ann. Inst. Pasteur. 1962. 102, 300-308.

163 - PHILLIPS I. and G. SPENCER

Pseudomonas aeruginosa cross infection due to contaminated respiratory apparatus.

Lancet 1965, II, 1325-1327.

164 - PICARD - LEROY G. et C. DEVAUX

Essais thérapeutiques sur une association de Terramycine
et de Polymyxine B dans le traitement local des brûlures.
Med. Int. 1971, 6, 6-7, 467-471.

165 - POSTIC B. and M. FINLAND.

Observation on bacteriophage typing of *Pseudomonas*
aeruginosa.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 2064-2075.

166 - PRATT C. B. and D. L. DUGGER.

Treatment of *Pseudomonas* infections in leukemic children
with Carbenicillin and colistin.
Current Therapeutic Research. 1971, 13, 3, 182-187.

167 - PULASKI E. J., H. J. BARKER, M. L. ROSENBERG and J. F. CONNELL.

Laboratory and clinical studies of Polymyxin B and E.
J. Clin. Invest. 1949, 28, 1028-1030.

168 - RANGNO R. E. and J. RUEDY

The *Pseudomonas* infection in wounds.
Advances in the management of *Pseudomonas* and *Proteus*
infections. New York 1969
(Publ. Excerpta Medica Foundation 1970) pp 95-100.

169 - RAPIN M., J. LISSAC et J. P. LAMELIN.

Les complications infectieuses en réanimation respiratoire.
Données étiologiques, symptomatiques et thérapeutiques.
Presse Médicale 1963, 71, 45, 2139- 2142.

170 - RENOUX G. et E. DESPAUX

Importance pratique de certaines enterobactéries en pathologie
humaine.
Presse Médicale 1966, 74, 8, 367-369.

- 171 - ROE E., R.J. JONES and E.J. L. LOWBURY

Transfert of antibiotic resistance between *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* and other Gram negative bacilli in burns.

Lancet. 1971, I, 149-152.

- 172 - ROSENTHAL S. M. R. C. MILLICAN and J. RUST.

A factor in human gamma globulin preparations active against *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1957, 94, 214

- 173 - ROUCHER F.

L'antibiothérapie est-elle vraiment nécessaire dans la protection contre les complications septiques post opératoires.

Presse Médicale. 1968, 76, 8, 377-379.

- 174 - ROUQUES R. J. F. VIEU, F. MIGNON et C. LEROUX-ROBERT.

Epidémiologie des infections à bacille pyocyanique dans un centre de traitement de l'insuffisance rénale.

Presse Médicale, 1969, 77, 509-511.

- 175 - ROUSSEL C.

Des méningites à *pseudomonas* et leur traitement.

Thèse Lille 1961.

- 176 - RUBBO S. D., J. F. GARDNER and J. C. FRANKLIN.

Source of *Pseudomonas* infection in premature infants.

J. Hyg. (Camb). 1966, 64, 121-128.

- 177 - SABATH L. D.

Approaches to the problem of *Pseudomonas* in urinary tract infections.

Advances in the management of *Pseudomonas* and *Proteus* infections. New York 1969.

(Publ. Excerpta Medica Foundation 1970) 44-55.

178 - SCOTT

Cité par . B. A. WAISBREN (223).

179 - SHIONOYA H., S. GOTO, M. TSUKAMITO and J. Y. HOMMA

Relationship between pyocine and temperature phage of
Pseudomonas aeruginosa.

Jap. J. Exp. Med. 1967, 37, 359-393.

180 - SHOOTER R., E. M. COOKE, H. GAYA, et coll.

Food and medicaments as possible sources of hospital
strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Lancet 1969, n° 7608, 1227-1229.

181 - SHOOTER R.A., M. C. FAIERS, E. M. COOKE, et coll.

Isolation of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and
Klebsiella from food in hospitals, canteens and schools.

Lancet 1971, 11, 390-392.

182 - SHOOTER R.A., K. A. WALKER, V. R. WILLIAMS, et coll.

Faecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital
patients. Possible spread from patient to patient.

Lancet. 1966, II, 1331-1334.

183 - SHULMAN J.A., P. M. TERRY and C. E. HOUGH.

Colonization with Gentamicin resistant *Pseudomonas aeruginosa*
pyocine-type 5 in a burn unit.

J. Infect. Dis. 1971, 125, supp. pp S 18 - S 23.

184 - SITBON C.

A propos de deux cas d'infection du nourrisson à bacille pyocyani-
que.

Nourrisson. 1957, 45, I, 3744.

185 - SJOBERG L., A. A. LINDBERG.

Acta Path. Microb. Scand. 1968, 74, 61-68.

186 - SMITH H. B.H. and P. G. TUFFNELL.

Pseudomonas aeruginosa in respiratory illness.

Endogenous or exogenous ?

Canad. Anaesth. Soc. J. 1970, 17, 5, 516-521.

187 - STANLEY M. M.

Bacillus pyocyaneus infections.

Am. J. Med. 1947, 2, 253.

188 - STEG A. et P. ABOULKER

Infections urinaires à Pyocyanique.

Revue Prat. 1962, XII, 17, 1923-1930.

189 - STEPHENSON J. B. P.

Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*.

Lancet 1969, I, 1098.

190 - STEVENS A.R. Jr, J.S. LEGG, B.S. HENRY et coll.

Fatal transfusion reactions from contamination of stored blood
by cold growing bacteria.

Ann. Int. Med. 1953, 39, 1228-1239.

191 - STEWARD W.K., D.C. ANDERSON and M.I. WILSON.

Hazard of peritoneal dialysis ; contaminated fluid.

Brit. Med. J. 1967, I, 606.

192 - STONE O.J. and J.F. MULLINS

The role of *Pseudomonas aeruginosa* in nail disease.

J. Invest. Derm. 1963, 41, 25-26.

193 - STOODLEY B.J. and B.T. THOM

Observations on the intestinal carriage of *Pseudomonas aeru-*
ginosa.

J. Med. Microbiol. 1970, 3, 367-375.

194 - SUTTER V. and V. HURST.

Sources of *Pseudomonas aeruginosa* infections in burns :
study of wound and rectal cultures with typing phase.
Ann. Surg. 1966, 163, 597-602.

195 - SUTTER V., V. HURST and J. FENNEL

A standardized system for phage typing *Pseudomonas*
aeruginosa.
Hlth. Lab. Sci. 1965, 2, 7-16;

196 - TEITEL M. and A. L. FLORMAN

Endocardite post opératoire due au *Pseudomonas aeruginosa*
Rapport d'un cas suivi de guérison.
J. A. M. A. 1960, 172, 4, 115-329.

197 - THOM A. R., A. P. COLE and K. WATRASIEWICZ

Pseudomonas aeruginosa infection in a neonatal nursery possibly
transmitted by a breast-milk pump.
Lancet. 1970, n° 7646, 560-561.

198 - TINNE J. E., A. M. GORDON, W. H. BAIN and W. A. MAC KEY

Cross infection by *Pseudomonas aeruginosa* as a hazard of
intensive surgery.
Brit. Med. J. 1967, 4, 313-315.

199 - TRAUB W. H., E. A. RAYMOND and J. LINEHAN.

Disk susceptibility antibiograms.
North Carolina Med. J. 1970 (Août) 302-307.

200 - TUNEWALL G.

The poliomyelitis epidemia in Stockholm 1953.
Bacteriological aspects of the nursing of trancheotomized patients.
Acta. Med. Scand. 1956, 154, (sup; 310), 91-94.

201 - TURPIN R. et R. BOURREL

Infection à bacilles pyocyaniques chez un nourrisson
de cinq mois.

Pédiatrie 1948, III, 11-12, 613-622.

202 - VAILLAUD J.C. et C. VAILLAUD.

Les infections à bacille pyocyanique chez le nourrisson
débile ou prématuré.

Nice Med. 1967, 5, 6, 181-185.

203 - VAN ROOYEN C.E., J.F. ROSS, G.W. BETHUNE and A.C. MAC DONALD.

Bacteriological observations on Carbenicillin in the control of
Pseudomonas aeruginosa in burns.

Canad. Med. Ass. J. 1967, 97, 1227-1229.

204 - VERDER E. and J. EVANS

A proposed antigenic scheme for the identification of strains
of *Pseudomonas*.

J. Infect. Dis. 1961, 109, 183.

205 - VERLIAC F.

Septicémies à bacille pyocyanique. Symptômes et évolution.

Rev. Prat. 1962, XII, 17, 1877-1884.

206 - VERON M.

Sur l'agglutination de *Pseudomonas aeruginosa*.

subdivision des groupes antigéniques 0:2 et 0:5

Ann. Inst. Pasteur. 1961, 101, 456-460.

207 - VERON M.

Sérologie de *Pseudomonas aeruginosa*.

Communication à la Société Française de Microbiologie.

Bruxelles, 24 Mars 1973.

208 - VERON M.

Communication personnelle.

209 - VIC DUPONT V.

Septicémies post opératoires. Formes infectieuses graves.

Ann. Chir. 1967, 21, 11-12, 717-720.

210 - VIC DUPONT V.

Les septicémies à bacilles Gram négatif.

Concours médical 1968, 90, 8, 1555-1565.

211 - VIC DUPONT V., F. CARTIER, A. MARGAIRAZ, J.F. MONSALLIER
et Coll.

Les septicémies, complications des cathétérismes veineux de perfusion.

Etude de 27 observations de la clinique des maladies infectieuses.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1966, 117-2, 89-112.

212 - VIC DUPONT V. J. LISSAC et P.A. MSTUTZ

L'infection à Pyocyanique en réanimation respiratoire.

Rev. Prat. 1962, XII, 17, 1909-1916.

213 - VIC DUPONT V., J. MONSALLIER, J. DUVAL, P. AMSTUTZ et
Coll.

Infections iatrogènes hospitalières.

Presse Médicale. 1967, 75, 1875, 1878.

214 - VIC DUPONT V., J. MONSALLIER, P. ROCHANT et F. VACHON.

Sur 26 cas d'infections sévères à bacilles gram négatif

Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 1964, 114, 8, 693-708.

215 - VIEU J.F.

La lysotypie et la pyocinotypie de *Pseudomonas aeruginosa*

Leur rôle dans l'épidémiologie des infections hospitalières.

Bull. Inst. Pasteur. 1969, 67, 1231-1249.

216 - VIEU J. F.

Application des marqueurs et modèles épidémiologiques.
in les infections hospitalières à *Pseudomonas aeruginosa*.
Communication à la Société Française de Microbiologie
Bruxelles, 24 Mars 1973.

217 - VILAIN R.

L'infection post opératoire en chirurgie.
Cahiers Coll. Med. Hop. Paris, 1968, 9, 3, 219-225.

218 - VILAIN R.

De l'art du pansement ou le respect de l'infection.
Concours Médical 1970, 92, 48, 8883-8891.

219 - VILAIN R.

Infection non épidémique à bacille pyocyanique en chirurgie.
Communication à la Société Franc. de Microbiologie
Bruxelles 24 mars 1973.

220 - VILAIN R. et coll.

Etude critique des complications des laparotomies.
Ann. Chir. 1967, 21, 5-6, 262-288.

221 - VILAIN R. et A. B. ALKHATIB

Les escarres de decubitus.
Les moyens actuels de les prévenir et de les traiter.
Nouv. Presse Médicale. 1972, I, 10, 671-674.

222 - VILLEDIEU R., G. ALPERINE et J. S. ABBATUCCI.

Les infections à bacille pyocyanique et leur traitement
A propos de 33 cas.
Presse Médicale, 1970, 78, 44, 1933-1934.

223 - WAISBREN B. A.

Bacterimia due to Gram négative bacilli other than Salmonella.
Arch. Intern. Med. 1951, 88, 467.

224 - WAISBREN B. A. and LEPLEY Jr.

Antibiotics and gamma globulin in Pseudomonas infections.
Arch. Intern. Med. 1962, 109, 6, 712-716.

225 - WAISBREN B. A. and C. STRELITZER

In vitro activity and cross relationships of antibiotics
with ~~Staphylococci~~ Staphylococci and Gram negative bacilli.
Ant. and Chem. 1960, 10, 9, 545-555.

226 - WARNER P. T.

Brit. J. Exp. Path. 1950, 31, 112.

227 - WORMS R.

Les complications septicémiques des catheterisations
intraveineuses prolongées.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. 1966, 117, 2, 103-106.

228 - WORMS R.

Une localisation peu commune du bacille pyocyanique.
(Pseudomonas aeruginosa) : la spondylodiscite cervicale.
Gazette médicale de France. 1970, 77, 2, 317-322. ?

229 - YOW E. M.

Development of Proteus and Pseudomonas infections during
antibiotic therapy.
J. A. M. A. 1952, 149, 1184.

230 - ZABRANSKY R. J. and F. F. DAY.

Pyocine typing of clinical strains of Pseudomonas aeruginosa.
Appl. Microbiol. 1969, 17, 293-296.

231 - ZECH P., J. TRAEGER et J. FLEURETTE

L'action bactéricide de l'association peniciline-Colimycine.
Guérison d'un cas de spéticémie à Pyocyanique par cette
association.

Etude in vitro sur 31 souches de *Pseudomonas aeruginosa*.
Lyon Médical. 1969, 221, 813-815.

232 - ZIV G., R. MUSLIN and J.R. TAGG.

Pyocine typing as an epidemiological marker in *Pseudomonas aeruginosa* mastitis in cattle.

J. Hyg. (Camb;) 1971, 69, 171-177.

